



SKION Later

Langetermijneffecten na kinderkanker

Richtlijn follow-up na kinderkanker meer dan 5 jaar na diagnose

Deel 2

Diagnostiek en therapeutische consequenties Documenten en bijlagen

Richtlijn Stichting Kinderoncologie Nederland
In samenwerking met

CBO
NHG
NIP
NIV
NOG
NVAB
NVK
NVMO
NVOG
NVRO
Orde
UWV
V&VN
VIKC
VOKK
VRA

Financieel mogelijk gemaakt door



INHOUDSOPGAVE

Woord vooraf	4
<i>Initiërende organisatie</i>	4
<i>Participerende verenigingen/organisaties</i>	4
<i>Financiering</i>	4
<i>Revisie</i>	4
<i>Werkwijze en samenstelling werkgroepen</i>	5
<i>Disclaimer</i>	5
<i>Juridische aspecten</i>	5
Hoofdstuk 5. Documenten werkgroep 1. Diagnostiek en therapeutische consequenties	6
<i>Tweede tumoren Deel I: Borstkanker</i>	6
<i>Tweede tumoren Deel II: Andere tweede tumoren</i>	16
<i>Hart</i>	23
<i>Endocrinologie groeihormoon</i>	35
<i>Endocrinologie gonadale as/bijnier-as/schildklier-as</i>	39
<i>Osteoporose</i>	44
<i>Vrouwelijke fertiliteit</i>	51
<i>Mannelijke fertiliteit</i>	62
<i>Longen</i>	66
<i>Nieren</i>	75
<i>Lever</i>	84
<i>Milt</i>	90
<i>Neurologie</i>	96
<i>Neuropsychologie</i>	102
<i>Psychologie</i>	113
<i>Gewicht</i>	121
<i>Gehoor</i>	127
<i>Ogen</i>	133
<i>Vermoeidheid</i>	140
<i>Gebit</i>	146
<i>Huid</i>	151
Hoofdstuk 6. Bijlagen bij documenten werkgroep 1. Diagnostiek en therapeutische consequenties	158
<i>Bijlagen Tweede tumoren</i>	158
<i>Bijlagen Hart</i>	179
<i>Bijlagen Groeihormoon</i>	203

<i>Bijlagen Longen</i>	214
<i>Bijlagen Nieren</i>	225
<i>Bijlagen Gewicht</i>	232
<i>Bijlagen Gehoor</i>	236
<i>Bijlagen Ogen</i>	247
<i>Bijlagen Vermoeidheid</i>	249
<i>Bijlagen Huid</i>	255
Hoofdstuk 7. Overige bijlagen	259
7.1 Handleiding voor het format voor de afzonderlijke richtlijnen van LATER.....	259
7.2 Knelpuntenanalyse	262
Bijlage knelpuntenanalyse	263

Woord vooraf

Dit is deel 2 van de Richtlijn follow-up na kinderkanker meer dan 5 jaar na diagnose.

Deel 1 (hoofdstuk 1 tot en met 4) bevat een inleiding, de werkwijze en aanbevelingen van alle werkgroepen en de samenstelling van de werkgroepen. Deel 1 is in boekvorm verschenen en verkrijgbaar bij de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION), Leyweg 299,2545 CJ Den Haag, tel 070-3674545.

Deel 2 (hoofdstuk 5 tot en met 7) bevat de achtergronddocumenten en -bijlagen bij de aanbevelingen van werkgroep 1. Diagnostiek en therapeutische consequenties.

Deel 3 (hoofdstuk 8 en 9) bevat de achtergronddocumenten van werkgroep 2. Arbeid en maatschappelijke consequenties en werkgroep 3. Organisatie en zorg.

Deel 2 en 3 zijn uitsluitend te vinden op deze website www.skion.nl.

Initiërende organisatie

Taakgroep LATER van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION)

Participerende verenigingen/organisaties

De Vereniging van Integrale Kankercentra VIKC
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
Nederlands Huisartsen Genootschap NHG
Nederlands Oogheekundig Gezelschap NOG
Nederlandse Internisten Vereeniging NIV
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen VRA
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde NVAB
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde NVK
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie NVMO
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie NVOG
Nederlands Instituut van Psychologen NIP
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie NVRO
Orde van Medisch Specialisten
Uitvoeringsinstituut Werknemers Verzekeringen UWV
Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker VOKK
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Kinderverpleegkunde V&VN

Financiering

ZonMw, Programma Kennisbeleid, Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ)
Versie 1 september 2009

Revisie

Iedere 3 jaar

Werkwijze en samenstelling werkgroepen

Zie deel 1 van de Richtlijn follow-up na kinderkanker meer dan 5 jaar na diagnose

Disclaimer

SKION heeft zijn uiterste beste gedaan om ervoor te zorgen dat de inhoud (teksten, hyperlinks etc.) actueel en correct is. Ondanks zorgvuldigheid en aandacht is het mogelijk dat de inhoud onvolledig en/of onjuist is. SKION is niet aansprakelijk voor eventuele onjuistheden in de inhoud, genomen beslissingen gebaseerd op de inhoud van deze richtlijn, noch voor enige schade, overlast of ongemak die voortvloeit uit of samenhangt met het gebruik van deze richtlijn.

Juridische aspecten

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten expliciete, zo veel mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gericht zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit te beargumenteren en te documenteren.

Het copyright van de richtlijn ligt bij SKION. Gebruikers mogen ze downloaden, printen of fotokopiëren voor eigen gebruik om het werken volgens de richtlijn te bevorderen. Het is niet toegestaan om een (deel van de) richtlijn te herpubliceren - in welke vorm dan ook - zonder toestemming van SKION.

© 2010 SKION, Den Haag/Amsterdam
www.skion.nl

Redactie en productiebegeleiding: Marijke Driessen en Barbara Luijken, Publicaties op Maat, Overveen. www.publicatiesopmaat.nl

Hoofdstuk 5. Documenten werkgroep 1. Diagnostiek en therapeutische consequenties

Tweede tumoren Deel I: Borstkanker

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op tweede tumoren van de borst na behandeling van kinderkanker en wat zijn de risicofactoren (samenvatting)?

Overlevenden van kinderkanker die zijn bestraald op de thorax of omliggende weefsels, hebben een verhoogd risico op borstkanker (Friedman 2008, Kenney 2004, Bhatia 2003, Travis 2003). Dit betreft met name meisjes die werden bestraald voor m.Hodgkin waarbij (een deel van) de borst in het veld lag, meisjes bestraald met TBI of in verband met longmetastasen van Wilms' of andere tumoren en meisjes die abdominale bestraling hadden voor Wilms' tumor waarbij het onderste deel van de borst in het veld lag (Kenney 2004, Friedman 2008).

De meest accurate maat om het risico uit te drukken is de stralingsdosis geabsorbeerd in de borst. Er zijn echter nog geen betrouwbare kwantitatieve data bekend over de relatie tussen deze strakingsdosis en het risico op secundaire borstkanker in een representatieve groep overlevenden van kinderkanker. De enig beschikbare studie betreft vrouwen die op jonge leeftijd voor m.Hodgkin werden bestraald (Travis 2003). Het door de auteurs berekende lineaire risico per eenheid dosis (ERR/Gy) kan omgerekend worden naar Relatief Risico (RR) per dosisgroep (zie ook de beschrijving van risicogroepen volgens de richtlijn Mammacarcinoom van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) versie 1.1 (www.oncoline.nl). Borstdoses tot 7 Gy zijn geassocieerd met een RR van minder dan 2, borstdoses van 7-19 Gy zijn geassocieerd met een relatief risico van 2 tot en met 3, terwijl borstdoses van 20 Gy of hoger geassocieerd zijn met een relatief risico van 4 of hoger. De risicostratificatie voor overlevenden van kinderkanker is verder uitgewerkt in de onderstaande meer gedetailleerde vragen.

Welke mate van risicoverhoging voor borstkanker rechtvaardigt screening buiten het Bevolkingsonderzoek Borstkanker (BOB) en welke risicofactoren overschrijden deze grens?

Uitgangspunt

NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1,

Algemeen

Bij een relatief risico (RR) van 4 of hoger is screenen buiten het BOB wenselijk; bij een positieve familieanamnese is screenen wenselijk bij RR van 2 of hoger. Voor de definitie van positieve familieanamnese conform de NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1 verwijzen wij naar bijlage 2.

Specifiek

De belangrijkste risicofactor die screening buiten het BOB rechtvaardigt is een familiale belasting al dan niet met bewezen BRCA1/2-mutaties. Afhankelijk van de aard van de belasting betreft dit RRs van 2 tot 8. De andere sterke risicofactor is thoraxbestraling in het 1e en 2e decade (zie tabel). Deze is echter niet voldoende uitgewerkt in de NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1 voor toepassing op het LATER-cohort. Er zijn diverse andere risicofactoren (bijv. pariteit, leeftijd bij geboorte eerste kind, densiteit van borstweefsel) waarvoor screening niet aanbevolen wordt.

Tabel 1 Uitwerking NABON-aanbeveling

Beschrijving NABON	RR	Risicoprofiel	NABON-screeningsaanbeveling
Matig verhoogd familiair risico	2-3	MATIG	40-50 mammogram, 50-75 deelname BOB
Sterk verhoogd familiair risico	3-4	STERK	35-60 mammogram + onderzoek door ervaren arts 60-75 deelname BOB
BRCA1/2-draagsters of zij die daarop 50% risico hebben of Thoraxbestraling in 1e-2e decade* Atypische borstafwijkingen: hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, papillomen Doorgemaakt hebben van mammacarcinoma of DCIS	≥4	ZEER STERK	Controles door polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met multidisciplinair team 25-60 jaarlijks MRI 30-60 jaarlijks mammogram 25-60 jaarlijks klinisch borstonderzoek 60-75 deelname BOB

* Thoraxbestraling in 1e en 2e decade is niet specifiek genoeg voor het definiëren van screening in de LATER-populatie. Deze LATER-richtlijn voor borstkankerscreening is een nadere uitwerking van de NABON-richtlijn Mammacarcinoom 2008 voor deze specifieke risicogroep.

Welke groepen in het LATER-cohort hebben verhoogd risico op basis van eerdere behandeling voor kinderkanker?

Er zijn verschillende cohortstudies onder overlevenden van kinderkanker die borstkanker als uitkomstmaat rapporteren (Friedman 2008, Kenney 2004, Bhatia 2003). Echter, geen van deze studies betreft een kwantitatieve analyse van de stralings-dosis respons. Deze is wel nodig om de risicostratificatie volgens de NABON-richtlijn mogelijk te maken. Binnen de Amerikaanse Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) loopt een patiënt controleonderzoek naar deze vraag maar dat is nog niet gepubliceerd (Inskip 2009).

Relatief risico voor borstkanker onder jonge overlevenden van kanker per eenheid dosis geabsorbeerd in de borst Deze maat is nodig om de vrouwen in het cohort in te delen naar risicogroepen voor borstkanker screening zoals beschreven in de NABON-richtlijn (Tabel 1). Travis et al (2003) beschrijven een internationaal cohort van vrouwelijke overlevenden van m.Hodgkin gediagnosticeerd vóór het 30ste levensjaar, waarbij een patiënt-controleonderzoek is uitgevoerd naar straling en borstkanker. Voor elke vrouw in deze groep die borstkanker kreeg is de positie van de tumor in de borst bepaald. Op basis daarvan hebben stralingsfysici een schatting gemaakt van de dosis straling die op die plek in de borst werd geabsorbeerd. Als de betreffende vrouw geen radiotherapie had gehad, was de dosis 0 Gy. Voor elke vrouw met borstkanker is een aantal controlepersonen uit het cohort geselecteerd, d.w.z. vrouwen die wel m. Hodgkin hadden maar geen borstkanker en ook voor hen is de dosis straling geabsorbeerd. Met deze gegevens is een statistische analyse gedaan om het verband tussen straling en het risico op borstkanker te kwantificeren, op basis van een zogenaamd lineair model. De theoretische aanname daarbij is dat voor elke toename van de dosis er een gelijke toename in risico is. Voor borstkanker is dat een algemeen geaccepteerde benadering (Preston et al, 2002; BEIR VII). Dus het model schat het intercept en een constante hellingshoek. Deze hellingshoek, het Excess Relatief Risico per eenheid dosis (ERR/Gy) van 0.15 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.04-0.73) is vervolgens gebruikt om per categorie van stralingsdosis het relatief risico (RR) terug te rekenen. Het ERR is het relatief risico minus 1. De risicoprofielen van de NABON-richtlijn gaan uit van grenswaarden voor het Relatief Risico van 2, 3 en 4 (zie tabel 1). Op basis van deze berekening zijn de drie risicogroepen voor overlevenden van kinderkanker

gedefinieerd zoals getoond in tabel 2. Bij een geschatte borstdosis van 7-13 Gy is het RR 2 tot 3, bij een dosis van 14-19 Gy is het RR 3 tot 4 en bij een geschatte borstdosis van 20 Gy of meer is het RR 4 of hoger. Bij een borstdosis van 6 Gy of minder is het RR kleiner dan 2. Deze theoretische benadering behoeft nog enkele overige overwegingen om de overlevenden van kinderkanker in te delen naar risicoprofiel voor borstkanker op basis van type radiotherapie en familiale belasting (zie onder).

Tabel 2. Relatief risico op borstkanker naar geschatte stralingsdosis geabsorbeerd in de borst bij vrouwelijke patiënten behandeld voor m.Hodgkin voor het 30e levensjaar (naar Travis 2003)

Borstdosis (Gy)	Relatief Risico	95%		Screeningsprotocol NABON
		Betrouwbaarheidsinterval		
1	1,15	1,04	1,73	
5	1,75	1,20	4,65	
6	1,90	1,24	5,38	
7	2,05	1,28	6,11	Matig
13	2,95	1,52	10,49	
14	3,10	1,56	11,22	Sterk
19	3,85	1,76	14,87	
20	4,00	1,80	15,60	Zeer sterk
30	5,50	2,20	22,90	
40	7,00	2,60	30,20	
50	8,50	3,00	37,50	

Opmerking 1 De betrouwbaarheidsintervallen zijn relatief groot, dus de schatting van het RR is niet erg nauwkeurig. Dat heeft te maken met het relatief kleine aantal gevallen van borstkanker na m. Hodgkin in deze studie, ondanks dat het de grootste studie in haar soort is.

Opmerking 2 Dit betreft vrouwen met thoracale of axillaire bestraling, dat wil zeggen dat bij een aantal vrouwen niet het hele borstvolume is bestraald. Preliminair gegevens van een Nederlandse studie onder overlevenden van m.Hodgkin duiden erop dat het bestraalde volume ook van invloed is op het risico, dat wil zeggen, dat het risico op borstkanker wellicht lager is als niet de hele borst in het bestraalde veld lag (de Bruin 2010).

Opmerking 3 Bovenstaande tabel betreft de geschatte borstdosis. Bij thoracale bestraling gaan we ervan uit dat de borstdosis identiek is aan de tumordosis.

Opmerking 4 Effect van premature menopauze: onderzoek bij volwassen Hodgkinpatiënten (van Leeuwen 2003, Travis 2003) duidt erop dat het risico op stralingsgerelateerde borstkanker minder sterk verhoogd is als de patiënte ook behandeld werd met alkylerende middelen en/of stralingsdoses op de ovaria boven 5 Gy, welke beide een premature menopauze kunnen veroorzaken. Echter, in een studie bij overlevenden van kinderkanker (Kenney 2004) werd dit niet bevestigd. Mogelijke redenen zijn a) een verschil tussen kinderen enerzijds en adolescenten/jongvolwassenen anderzijds wat betreft de rol van hormonale stimulatie van bestraald borstweefsel en b) (gedeeltelijke) opheffing van de hormoondeficiënties door hormonale suppletie. Deze bevindingen hebben geen consequenties voor de huidige richtlijn; op basis van nieuwe literatuur en eigen bevindingen moet dit in de toekomst wellicht heroverwogen worden..

Thoracale bestraling

Bij thoraxbestraling voor primaire tumoren (bijv. lymfomen) of metastasen in de thorax (bijv. longmetastasen van Wilms' tumoren of sarcomen) is de aanname dat de borstdosis gelijk is aan de tumordosis. Dat betekent dat de grenswaarden voor screening conform Tabel 2 zijn.

Abdominale bestraling

Abdominale bestraling wordt toegepast bij behandeling van diverse buiktumoren, o.a. Wilms' tumoren, neuroblastomen, en andere. Indien bij buikbestraling (een deel van) het diafragma in het bestralingsveld ligt, wordt de borstdosis geschat op 50% van de tumordosis. Als het diafragma niet in het veld ligt, wordt de borstdosis beschouwd als lager dan de ondergrens voor extra screening. Bij een hemiflank bestraling gelden deze overwegingen ook voor de ipsilaterale borst, terwijl de dosis op de contralaterale borst wordt beschouwd als lager dan de ondergrens voor extra screening. Daarbij spelen de volgende overwegingen een rol:

- **Lokatie van de borst ten opzichte van het stralingsveld.** Gemiddeld gezien ligt de tepel rond het diafragma of 1 ribbenboog erboven. De lokatie van het veld ten opzichte van het diafragma kan dus gebruikt worden als indicator of de borst in of buiten het bestralingsveld lag.
- **Geschatte dosis op basis van positie veld/diafragma** Vaak ligt het diafragma (en dus de tepel) op de rand van het bestralingsveld; in dat geval is de geabsorbeerde dosis moeilijk te schatten. De dosis van de stralingsbundel neemt namelijk kwadratisch af met de afstand van het weefsel, en aan de rand van het veld is het verval op een kleine afstand relatief groot. Gemiddeld genomen is de te absorberen dosis aan de rand van het veld nog 50% van de tumordosis. Als het diafragma niet in het veld ligt, is de te absorberen dosis veel minder dan 50% van de tumordosis.
- **Hemiflankbestraling** Bij hemiflankveld, dus helft van de buik, gaat het veld over de midline maar is de dosis op de contralaterale borst veel kleiner dan op de ipsilaterale borst, d.w.z. bij tumordosis van 25 Gy is de dosis op contralaterale borst 2 Gy of kleiner.

Bij de behandeling van kleine patienten (jonge leeftijd; b.v. Wilms' tumoren, neuroblastoom) en/of patienten met zeer grote buiktumoren zal de buikbestraling vaak gepaard gaan met een aanzienlijke stralingsdosis op de borst, omdat het bestralingsveld zich dan vaak uitstrekt tot het diafragma. In Nederland worden de meeste Wilms' tumorpatienten behandeld volgens de protocollen van de SIOP of de COG..

In SIOP-protocollen is de tumordosis 15-30 Gy, al dan niet met boost van 5-20 Gy.

Zie Tabel 3a voor een beschrijving per protocol. In de COG/NWTS protocollen is de dosis leeftijdsafhankelijk en varieert van 10.8 en 40 Gy (Tabel 3b).

Tabel 3a: Abdominale radiotherapie voor Wilms' tumoren volgens de SIOP protocollen

protocol	dosis (Gy)	Boost (Gy)
SIOP I	20	
SIOP II	15 of 30	
SIOP V	15, 20 of 30	
SIOP IV	20 of 30	
SIOP IX en 93-01	15 of 30	5-20
SIOP 2001	14.4-25.2	10 of 10.8

Tabel 3b: Radiotherapie voor Wilms' tumoren volgens COG/NWTS protocollen

Periode/protocol	Leeftijd 0-12 maanden	Leeftijd 13-18 maanden	19-30 maanden	31-40 maanden	Ouder dan 40 maanden
NWTS1 (tot 1975)	18-23 Gy	18-23 Gy	24-30 Gy	30-34 Gy	40 Gy
NWTS2 (tot 1988)	18-23 Gy	18-23 Gy	24-30 Gy	30-34 Gy	35-40 Gy
NWTS3 (tot 1995)	12-17 Gy	18-23 Gy	24-30 Gy	30-34 Gy	35-40 Gy
NWTS4 (tot 2003)	Randomisatie tussen 10.8 en 19.8 Gy				

TBI (doses 6-12 Gy)

Friedman et al beschreven (Friedman 2008) 3300 vrouwen die stamceltransplantatie hadden ondergaan (waarvan 65% met TBI). In deze groep waren 52 gevallen van borstkanker: RR (TBI) = 4.0 (95% CI: 1.6-10.3) gemiddeld over alle leeftijden. Naar leeftijd was het risico het hoogst voor vrouwen die bij TBI jonger dan 18 jaar waren in vergelijking met vrouwen die ouder dan 40 jaar waren bij TBI: RR= 9.5 (95% CI: 1.8-51). Op basis van de gebruikelijke protocollen waren de geschatte doses borstbestraling (NB hele borstvolume!) 8-15 Gy. De tot op heden gangbare doses voor TBI in Nederland zijn: kinderen tot 10 jaar 1 x 7.5 Gy (longen 7.5 Gy), vanaf 10 jaar 2 x 6 Gy (longen 8,5 Gy).

Spinale bestraling:

Bij spinale bestraling is de geschatte dosis op de mammae niet hoger dan 15% van de tumordosis. Dat betekent dat bij een craniospinale bestraling zoals die wel bij leukemie wordt toegepast (20-24 Gy) de borstdosis ongeveer 3 Gy bedraagt, en bij craniospinale bestraling voor medulloblastoom (spinale dosis 23-39 Gy) niet hoger dan 6 Gy.

Wat is de aard van het gezamenlijke effect van twee verschillende risicofactoren die elk screening rechtvaardigen op het borstkankerrisico, dat wil zeggen, kunnen de risico's opgeteld worden (additief), moeten ze vermenigvuldigd worden (multiplicatief /synergistisch) of is het gezamenlijke effect van twee factoren groter dan het product van de enkelvoudige risico's (super-multiplicatief)?

De beschikbare studies naar het mogelijke gezamenlijke effect van ioniserende straling en genetische belasting bij het ontstaan van borstkanker zijn samengevat in tabel 4.

BRCA1/2-draagsters: Er zijn geen studies naar het effect van hoge doses straling in deze groep. Twee studies naar zelfgerapporteerde medische stralingsblootstelling onder BRCA1/2-draagsters concluderen dat carriers een hoger risico op stralingsgerelateerde borstkanker hebben dan non-carriers. Gezien de methodologie van deze studies is het echter moeilijk het risico goed in te schatten.

Andere genetische effecten: Verschillende studies rapporteren dat de kans op stralingsgerelateerde borstkanker op basis van zelfrapportage hoger is bij vrouwen met een positieve familieanamnese. In andere studies wordt gesuggereerd dat genetische polymorfismen in de pathways voor DNA-repair hierbij een rol spelen. Tot nu toe ontbreken consistente, kwantitatief betrouwbare risicoschattingen.

Methodologie: Alle studies hebben methodologische tekortkomingen, zoals het gebruik van zelfrapportage van stralingsblootstelling en/of familiale belasting, het ontbreken van een controlegroep, en het gebrek aan stralingsdosimetrie.

Momenteel loopt een grote Europese studie (Gen-Rad-Risk) naar de interactie tussen genen en straling. De resultaten hiervan zullen nog enige jaren op zich laten wachten.). Zie ook: http://ec.europa.eu/research/energy/fi/fi_cpa/rpr/article_3851_en.htm.

Conclusie bijwerking/etiologie/risicofactoren

Niveau 1	Het is aangetoond dat meisjes die zijn bestraald en bij wie de borst geheel of gedeeltelijk in het bestralingsveld lag, een verhoogd risico op borstkanker hebben (Travis 2003, Kenney 2004, Freedman 2008).
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen dat het risico op borstkanker onder overlevenden <u>van kinderkanker</u> bij gelijktijdige bestraling en behandeling met alkylerende middelen en/of ovariële bestraling lager is dan na bestraling alleen, hoewel dit wel gezien is in een Amerikaanse studie onder oudere patiënten (Travis 2003).

Zijn er adequate methoden om tweede tumoren van de borst vroeg op te sporen?

Er zijn vijf diagnostische methoden om borstkanker op te sporen, te weten borstzelfonderzoek, palpatie door een arts of andere hulpverlener, mammografie, echografie en MRI. De NABON geeft een evidence-based samenvatting van de diagnostische waarde van deze methoden, al dan niet in combinatie (<http://www.oncoline.nl> Datum Goedkeuring: 2008-09-01, Verantwoording: NABON, Versie: 1.1, Type: Landelijke richtlijn).

De conclusies voor diagnostiek van het mamma carcinoom van het NABON zijn vermeld in onderstaande tabel.

Wat zijn de effecten van vroege detectie van tweede tumoren van de borst op de stadiumverdeling bij diagnose en op de uiteindelijke sterfte?

Ook hier verwijzen we naar de recente evidence-based samenvatting in de NABON-richtlijn Mamma carcinoom versie 1.1 en naar een aanvullende literatuuranalyse voor hoogrisicogroepen in Bijlage 1.

Conclusie diagnostiek/prognose

Bron: NABON-richtlijn mammascreening, hoofdstuk 1,1: screeningsmiddelen; pagina's 13, 16,22,24, en 26. De vierde conclusie komt uit de tekst van de richtlijn op pagina 16.

Niveau 1	De mammacarcinomen, die door borstzelfonderzoek als screeningsmiddel zijn ontdekt, hebben geen betere prognose dan op andere wijze ontdekte mammacarcinomen (A1 Kösters 2003, Elmore 2005, Weiss 2003, Humphrey 2002).
Niveau 1	Een door de vrouw zelf gevoelde knobbel is positief gerelateerd aan een daadwerkelijk aanwezige massa (A2 Barlow 2002, Lumachi 2002, Aiello 2004).
Niveau 1	Bij een door de vrouw zelf gevoelde knobbel neemt de sensitiviteit van het mammogram toe, maar de specificiteit neemt af, met name bij zeer jonge vrouwen (A2 Barlow 2002, Kavanagh 2000, Thomas 2002).
Niveau 1	Screening met behulp van mammografie is de enige screeningsmethode waarbij een reductie van de mortaliteit is vastgesteld bij voldoende kosteneffectiviteit, met name bij vrouwen van 50-75 jaar (Groenewoud 2007, Fracheboud 2006, Fracheboud 2004, De Koning 2003, Otto 2003).
Niveau 2	Klinisch borstonderzoek naast mammografie bij screening op mammacarcinoom heeft een lage sensitiviteit en een hoog percentage fout-positieve bevindingen en is daardoor niet kosteneffectief (A2 Oestreicher 2005, B Feigin 2006, Elmore 1998, Bobo 2000, Elmore 2005, Pisani 2006).
Niveau 3	Bij hoogrisicovrouwen is het aantal fout-positieve palpatiebevindingen in vergelijking met die van mammografie en MRI acceptabel (B Kriege 2004, Warner 2004, Tilanus 2000).
Niveau 2	Ten behoeve van screening heeft echografie een te lage sensitiviteit om implementatie op grote schaal te rechtvaardigen (B Elmore 2005, Berg 2006).
Niveau 1	Screening met MRI van jonge vrouwen met verhoogd risico op grond van familiale belasting en van genmutatiedraagsters is sensitiever dan screening met mammografie. Tumoren gevonden met MRI en mammografie bij jonge vrouwen met verhoogd risico op grond van familiale belasting en van BRCA1- of 2-genmutatiedraagsters worden in een gunstig stadium gevonden (A2 Kriege 2004, Warner 2004, Kuhl 2005, Leach 2005).
Niveau 2	Screening met mammografie van vrouwen tussen de 40 en 50 jaar liet een verschil in mortaliteitsreductie tussen de interventie- en controlearm zien van 15-17%. Dit verschil was niet statistisch significant. Voor de vrouwen die volledig met het programma meededen, werd een reductie van 24% berekend (A2 Moss 2006).

Effectiviteit van behandeling

In het algemeen geldt dat voor stralingsgerelateerde borstkanker borstsparende behandeling met aansluitend radiotherapie, niet aan te raden is, omdat het nieuwe bestralingsveld het vroegere geheel of gedeeltelijk zal overlappen. Uitzonderingen zijn echter mogelijk (Wolden 2000, Van Leeuwen 2007).

Overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Vrouwen die zijn bestraald voor kinderkanker en waarbij de borst, of een deel daarvan, in het bestralingsveld lag, hebben een verhoogd risico op borstkanker. Bij vrouwen die zijn bestraald voor kinderkanker stijgt het risico op borstkanker evenredig met de geschatte dosis straling op de borst. Er zijn geen studies naar de mogelijke effectiviteit van vroegopsporing voor borstkanker en er is geen bewijs dat screening op mammacarcinoom kan leiden tot een reductie van de overall sterfte onder bestraalde, vrouwelijke overlevenden van kinderkanker. Tot nu toe zijn er wel aanwijzingen dat screening met MRI onder vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker ten gevolge van familiale belasting door BRCA1 of 2 mutaties, leidt tot een gunstige stadiumverdeling bij de diagnose van borstkanker. Echter, in deze hoogrisicogroep zijn ook nog geen studies beschikbaar naar het effect van mammascreeening op de overall sterfte.

Zie Bijlage 1 Screeningsmethoden borstkanker, met accent op hoogrisicogroepen voor evidence omtrent de vergelijkbaarheid van het risico op borstkanker onder BRCA1/2-carriers en onder vrouwelijke overlevenden van kinderkanker wier borst(en) in het bestralingsveld lag(en).

Borstdoses hoger dan 50 Gy kunnen leiden tot fibrose van het borstweefsel, hetgeen de interpretatie van de mammografie ernstig kan bemoeilijken. Echter het merendeel van de patiënten die zijn bestraald voor m.Hodgkin heeft doseringen lager dan 50 Gy gehad; derhalve zal stralingsgerelateerde fibrose hoogstwaarschijnlijk geen of een beperkte rol spelen bij de interpretatie van het mammogram in deze groep overlevenden.

In de huidige klinische praktijk is de rol van echografie slechts aanvullend indien met andere screeningsmethoden afwijkingen zijn gevonden (zie indicatiestelling echografie NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1). Dit geldt zowel voor de hoogrisicogroep vanwege familiale belasting als in de algemene bevolking. Radiologen die betrokken zijn bij screening van hoogrisicogroep familiale belasting zien zelden patiënten jonger dan 30 jaar, behalve als er een palpabele afwijking is; de 'beoordeelbaarheid' van het mammogram dient in het radiologisch verslag te worden vermeld volgens een van de volgende 4 ACR Breast Density categorieën:

- 0-25% breast glandular tissue
- 25-50% breast glandular tissue
- 50-75% breast glandular tissue
- >75% breast glandular tissue

Diagnostiek

Afhankelijk van de leeftijd van de patiënt zijn er drie accurate non-invasieve methoden om afzonderlijk of in combinatie, borsttumoren op te sporen, te weten palpatie door een ervaren arts, mammografie (eventueel in combinatie met aanvullende gerichte echografie) en MRI. De NABON heeft in 2008 een nieuwe evidence-based richtlijn uitgebracht voor diagnostiek en vroege detectie van mammacarcinoom. De werkgroep is van mening dat deze bij uitstek geschikt is als uitgangspunt voor een screeningsbeleid bij overlevenden van kinderkanker.

In deze richtlijn is de wijze van screening afhankelijk van de leeftijd in verband met de leeftijdsafhankelijke veranderingen die in borstweefsel plaatsvinden, en de daarmee samenhangende mogelijkheden en beperkingen van de beeldvormende diagnostiek.

De werkgroep is van mening dat de risicostratificatie die in de NABON-richtlijn wordt gebruikt, onvoldoende specifiek is voor kinderen en jongeren die zijn bestraald op de thorax. Daarom is voor deze groep een meer gedetailleerde invulling van de richtlijn opgesteld.

Invulling van de richtlijn

Het NABON maakt onderscheid in een matig en sterk risicoprofiel. Het belangrijkste verschil in de aanbeveling van de NABON en die van de LATER-werkgroep is de startleeftijd voor screening (40 jaar bij matig, 35 jaar bij sterk). Aangezien de risicoschattingen niet erg precies zijn, hebben we voor de overlevenden van kinderkanker het MATIG- en STERK-risicoprofiel gecombineerd tot het STERK-risicoprofiel. De keuze voor STERK is met name ingegeven door de startleeftijd voor screening van 35 jaar. Bij deze specifieke groep patiënten heeft blootstelling aan de noxe plaatsgevonden op zeer jonge leeftijd, d.w.z., tussen 0 en 17 jaar. In de literatuur over straling en borstkanker wordt bovendien een verhoogd risico doorgaans al beschreven 8-10 jaar na radiotherapie, d.w.z. als de patiënten jonger dan 30 jaar oud zijn. Derhalve is gekozen voor het STERK-protocol waarbij screening op 35-jarige leeftijd begint in plaats van screening vanaf het 40ste levensjaar.

Een punt van discussie is mammografie van de contralaterale borst bij patiënten die zijn behandeld met hemiflank/hemibuikbestraling. Volgens de richtlijn hoeft de contralaterale borst niet gescreend te worden, echter, uit ethische overwegingen is dit niet altijd acceptabel, temeer daar bij de MRI, die vanaf het 25ste levensjaar wordt geadviseerd, per definitie afbeeldingen van beide borsten worden gemaakt. Het advies luidt om bij vrouwen die in het ZEER STERK-risicoprofiel vallen en jonger zijn dan 40 jaar de voor- en nadelen van extra stralenbelasting en het risico op inductie van mammatumoren te bespreken met de patiënt en dan al of niet een mammografie van de contralaterale borst te maken. Bij vrouwen die ouder zijn dan 40 jaar vervalt dit bezwaar omdat er op die leeftijd slechts een zeer gering risico bestaat op inductie van tumoren door mammografie.

Vrouwen met familiale belasting zonder bewezen BRCA1/2-mutaties of 50% kans daarop worden gescreend op basis van stralingsblootstelling. De literatuur toont steeds meer aanwijzingen voor een mogelijke rol van genetische factoren bij stralings-geïnduceerde borstkanker, echter er zijn geen harde bewijzen en geen betrouwbare risicoschattingen, noch voor de BRCA1/2-carriers, noch voor andere vormen van familiale belasting.

In het STERK- en ZEER STERK-risicoprotocol wordt palpatie door een ervaren arts aanbevolen. De werkgroep heeft geen overeenstemming bereikt over de vraag wie die palpatie zou moeten uitvoeren. Mogelijkheden zijn een ervaren LATER-arts, een huisarts of ervaren medewerkers van een gespecialiseerde mammopolikliniek

Ook totale lichaamsbestraling (TBI) lijkt gepaard te gaan met een verhoogd risico voor het ontstaan van borstkanker. Weliswaar is de totale stralingsdosis aanzienlijk lager dan de doseringen zoals die gebruikelijk zijn voor behandeling van m.Hodgkin; de fractiedosis is aanzienlijk hoger. Gezien het duidelijk verhoogde risico dat bleek in de enige grote studie tot nu toe (Friedman, 2008) heeft de werkgroep gemeend voor overlevenden van kinderkanker die TBI hebben ondergaan screening volgens het ZEER STERK-risicoprotocol te moeten adviseren.

Aangezien onderzoek naar de relatie tussen straling al of niet in combinatie met genetische factoren en borstkanker sterk in ontwikkeling is, is het belangrijk om in de komende 2-5 jaar de literatuur opnieuw samen te vatten en de screeningsaanbeveling zo nodig te heroverwegen.

Dit betreft onder andere:

- TBI: risico naar dosis en leeftijd bij blootstelling en in vergelijking met andere vormen van radiotherapie
- Mate van risicoverlaging door gelijktijdige blootstelling aan ovariële bestraling en/of behandeling met alkylerende middelen, al dan niet met vastgestelde premature menopauze
- Invloed van leeftijd bij premature menopauze op leeftijdsspecifieke screeningsaanbeveling
- Invloed van hormoonsuppletie bij premature menopauze op het radiatiegerelateerd risico
- Risico bij postmenopauzale vrouwen, d.w.z. is het voldoende om in de leeftijdsgroep 50-74 jaar te screenen op basis van BOB of is aanvullende (tussentijdse?) screening gerechtvaardigd/noodzakelijk?

- Ontwikkeling van MRI, echografie en bijbehorende beoordelingsmethoden in het kader van screening op borstkanker bij jonge vrouwen
- Invloed van het bestralingsvolume
- Mogelijkheid/noodzaak om borstdensiteit als factor mee te nemen in de aanbevelingen, d.w.z. om bij vrouwen met hoge densiteit wellicht meer te screenen met MRI en minder met mammografie
- Stralingsgeïnduceerde hypoplasie bij vrouwen die een geschatte dosis borstbestraling van minder dan 7 Gy hebben gehad. Op dit moment zijn er geen gegevens bekend over het risico op mammacarcinoom bij deze groep overlevenden. Echter in deze gevallen is het effect van radiotherapie ondanks de lage dosis kennelijk zodanig geweest dat de groei van borstweefsel erdoor beïnvloed is. Vaak betreft dit vrouwen die ten tijde van de bestraling zeer jong waren (< 3 jaar). Meestal zal in deze situaties ook een groeiachterstand van de wervelkolom zijn opgetreden.

Aanbeveling (zie deel 1)

Binnen de LATER-taakgroep is besloten om overlevenden, behandeld met radiotherapie op de borst, poliklinisch te vervolgen en te screenen met een combinatie van palpatie, mammografie (eventueel met aanvullende gerichte echografie) en MRI volgens een richtlijn afgeleid van de NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1.

Tweede tumoren Deel II: Andere tweede tumoren

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op tweede tumoren (anders dan borstkanker) na behandeling van kinderkanker en wat zijn de risicofactoren?

Tweede tumoren algemeen

Het overall risico op tweede tumoren bij overlevenden van kinderkanker wordt in zes elkaar deels overlappende cohortstudies beschreven en varieert van drie tot elf maal de incidentie in de normale bevolking (Cardous-Ubbink 2007, Travis 2008). Er zijn verschillen tussen studies wat betreft de inclusiediagnoses (soorten kinderkanker), de methoden, de duur en de compleetheid van follow-up, en de definitie van tweede tumoren. Ook de risico's voor verschillende typen tweede tumoren variëren en zijn sterk afhankelijk van het type behandeling en de wijze van follow-up.

Schildklierkanker

Patiënten blootgesteld aan bestraling in de hoofd-halsregio hebben een sterk verhoogd risico op schildklierkanker (Tucker 1991, De Vathaire 1999). In de hoogrisicogroep (hoofd-halsbestraling) is een schildkliernodus in 35% maligne, in de normale populatie is dit 5% (Mackenzie 2004).

Het risico is sterk afhankelijk van de stralingsdosis en wordt al gezien vanaf doses van 10 Gy (Ron 1995). Er zijn aanwijzingen dat de dosis-responsecurve stijgt tot een bepaalde drempeldosis, maar dan afvlakt of zelfs weer licht daalt boven een dosis ergens tussen 15-30 Gy op de schildklier (Sigurdson 2005, Tucker 1991). Bovendien is het stralingsgerelateerde risico sterk afhankelijk van leeftijd bij bestraling: patiënten bestraald voor hun 5de levensjaar hebben een veel hoger dosisgerelateerd risico dan patiënten bestraald op 15-19-jarige leeftijd (Sigurdson 2005). Er is tot nu toe geen systematisch bewijs dat cytostatica het risico op schildklierkanker verminderen of juist versterken (Sigurdson 2005). Schildkliercarcinomen kunnen tot 40 jaar na de bestraling optreden (Sadetzki 2006). Schildkliercarcinomen als secundaire maligniteit hebben overwegend een papillaire (63%) of folliculaire (37%) histologie (Bathia 2003) en (vrijwel) nooit anaplastisch. Ook in de CCSS is tot dusver geen enkel anaplastisch carcinoom gezien (Sigurdson 2003). De prognose van deze carcinomen is gunstig, met 10-jaars overleving van 80-95% (Mackenzie 2004).

Longkanker

Patiënten behandeld voor kinderkanker hebben een verhoogd risico op longkanker. Bassal et al vonden in een cohort van 14.000 relatief jonge overlevenden van kinderkanker in de Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) een drievoudig verhoogd risico ten opzichte van de algemene bevolking, hoewel gebaseerd op een zeer gering aantal patiënten (Bassal 2006). Uit studies onder overlevenden van m.Hodgkin (Bhatia 2003, Travis 2002) is bekend dat radiotherapie op de borst (met name mantelveld en involved field) en behandeling met alkylerende middelen, met name mechlorethamine en procarbazine, de belangrijkste risicofactoren zijn, die elkaar bovendien versterken (Travis 2002). Het risico wordt bovendien nog sterk verhoogd door roken (Travis 2002). Longkanker na m.Hodgkin heeft een zeer slechte prognose, met een mediane overleving van 9-12 maanden (Ng 2002, Das 2005, Lorigan 2005).

Sarcomen van bot en weke delen

Patiënten behandeld voor kinderkanker hebben een verhoogd risico op sarcomen van bot en weke delen. Risicofactoren uit de behandeling zijn (zeer) hoge doses radiotherapie, alkylerende middelen (bot), procarbazine (weke delen) en anthracyclines (bot). Een speciale subgroep van patiënten met verhoogd risico op sarcomen betreft patiënten met kinderkanker die een mutatie hebben kenmerkend voor hereditair retinoblastoom, neurofibromatose type I en het Li-Fraumenisyndroom. Echter, deze aandoeningen zijn zeer zeldzaam (Hawkins 1996, Tucker 1987, Menu-Branthomme 2004, Henderson 2007, Lindor 2008).

Tumoren van hersenen/centraal zenuwstelsel

De belangrijkste risicofactor voor tweede tumoren van het centraal zenuwstelsel (CZS) is schedelbestraling in de voorgeschiedenis. Dit betreft patiënten behandeld voor hersentumoren en patiënten met ALL die profylactische schedelbestraling kregen (18 Gy of 24 Gy). In Nederland wordt vanaf 1984 de profylactische schedelbestraling bij patiënten met ALL vrijwel niet meer toegepast.

Stralingsgerelateerde tumoren betreffen zowel kwaadaardige als goedaardige tumoren. Neglia et al beschreven een sterke stralingsdosisresponse voor zowel gliomen als meningeomen, waarbij het opvallend was dat de mediane latentietijd voor gliomen aanmerkelijk korter was (10 jaar) dan voor meningeomen (17 jaar). Meningeomen zijn beschreven tot 40 jaar na de oorspronkelijke blootstelling aan radiotherapie (Neglia 2006). Soortgelijke bevindingen zijn beschreven bij kinderen die om andere redenen bestraling van het hoofd hadden gehad, zoals voor tinea capitis in Israël (Ron 1988) en bij overlevenden van de atoombommen in Japan (Preston 2002). Twee andere risicogroepen betreffen de vrij zeldzame patiënten met TPMT-deficiëntie die worden behandeld met thiopurinderivaten (en bestraling) (Relling 1999), alsmede patiënten met neurofibromatose type I of Li-Fraumenisyndroom (Lindor 2008).

Leukemie en myelodysplastisch syndroom (MDS)

Alkylerende middelen kunnen binnen 1-2 jaar na behandeling leiden tot AML, hetzij direct, of via MDS, met een zeer slechte prognose (Tucker 1987). Het risico is het grootst 5-10 jaar na behandeling (van Leeuwen en Travis, 2004). Etoposide en teniposide kunnen eveneens leiden tot AML met een inductietijd van 2-3 jaar en minder vaak via MDS (Piu 1991, van Leeuwen en Travis, 2004). Er zijn aanwijzingen dat wellicht ook de anthracyclines doxorubicine en 4-epidoxorubine tot verhoogd risico op AML kunnen leiden (Kaldor 1990; Pedersen-Bjergaard 1992). In de literatuur over overlevenden van kanker op de volwassen leeftijd wordt een verband gelegd tussen secundaire leukemie/MDS en platinumderivaten (Travis 2008). Ioniserende straling is een bekende risicofactor voor leukemie, behalve voor CLL (Travis 2008), waarbij de hypothese is dat het beenmerg van kinderen gevoeliger is dan beenmerg van volwassenen (BEIR-VII-rapport). Echter, een relatie tussen straling en het risico op leukemie is nooit overtuigend aangetoond in de kinderoncologische literatuur en er zijn tot dusver ook geen aanwijzingen voor additieve effecten van cytostatica en straling (Metayer 2003, Travis 2008). In het algemeen is in de meeste studies onder kanker patiënten die zijn bestraald met hoge doses op kleine velden geen verhoogd risico op leukemie aangetoond (van Leeuwen en Travis, 2004). Dit houdt mogelijk verband met de observatie dat het risico op leukemie afneemt bij beenmergdoses boven de 4 Gy (Boice 1987, Preston 1994).

Lymfomen

Overlevenden van HL en patiënten die stamceltransplantatie hebben gehad, hebben verhoogd risico op een non-Hodgkinlymfoom (NHL). Echter, de precieze etiologie is onduidelijk. Mogelijk bijdragende factoren zijn (1) immuunsuppressie door HL, (2) misclassificatie van lymfomen, zodat de oorspronkelijke NHL-diagnose ten onrechte als HL is gediagnosticeerd en/of (3) transformatie van HL tot NHL. Daarnaast is een eventuele wisselwerking tussen immuunsuppressie en behandeling niet goed bekend (van Leeuwen en Travis 2004). In de stralingsliteratuur wordt NHL gezien als een van de weinige maligniteiten die waarschijnlijk niet aan straling gerelateerd zijn (net als CLL), hoewel daar recent nieuwe discussie over is ontstaan (Preston 2003, Preston 2007, Richardson 2009).

Huidkanker

Overlevenden van kinderkanker hebben verhoogd risico op zowel melanomen als basaalcelcarcinomen, met name in relatie tot straling en/of stamceltransplantatie. Zie voor een uitgebreide beschrijving van de risicofactoren de Richtlijn Huid.

Overige tweede tumoren

Dit betreft andere soorten kanker die doorgaans niet bij adolescenten en jongvolwassenen gezien worden, maar waarbij er wel aanwijzingen zijn dat overlevenden van kinderkanker een verhoogd risico hebben. Hoofd-halstumoren, met name speekselkliertumoren, worden gezien na radiotherapie in het hoofd-halsgebied en bij patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Echter, het absolute risico is erg laag en de overleving is relatief goed (Bassal 2006). Dit is consistent met bevindingen in andere populaties met bestraling in het hoofd-halsgebied op de kinderleeftijd (Land 1996). Carcinomen van de spijsverteringsorganen (maag, slokdarm, colorectaal, wellicht ook pancreas) worden bij jonge overlevenden sporadisch gezien na radiotherapie op de buik, echter de verwachting is dat het risico gaat stijgen als cohorten van overlevenden van kinderkanker langer gevolgd worden, d.w.z. als een grotere groep de leeftijd van 50-65 gaat bereiken. Patiënten met familiale belasting (bijv. Familial adenomatous polyposis, FAP) hebben ook verhoogd risico op colorectaltumoren (Lindor 2008). Blaaskanker na behandeling met cyclofosfamide is beschreven bij volwassenen (Kaldor 1995), bij kinderen zijn hierover (nog) geen gegevens. Nierkanker komt vaker dan verwacht voor onder overlevenden van neuroblastomen. Echter, ook hier is het absolute risico gering.

Risicofactor genetische syndromen

Bij een deel van de genetisch bepaalde syndromen treedt op de kinderleeftijd een vorm van kanker op. Deze patiënten worden nadat ze zijn genezen binnen het LATER-cohort teruggezien. Voor een overzichtstabel van genetische syndromen en de relatie met secundaire tumoren verwijzen wij naar bijlage 4 van de Bijlagen Tweede Tumoren,

Conclusie bijwerking/etiologie/risicofactoren

Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op schildklierkanker verhoogd is bij overlevenden van kinderkanker die zijn bestraald in het hoofd-halsgebied (Sigurdson et al. 2005, De Vathaire et al. 1999; Tucker et al. 1991).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op longkanker verhoogd is onder overlevenden van kinderkanker die zijn bestraald op de thorax (Bassal et al.2006).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op longkanker verhoogd is na behandeling van kinderkanker met alkylerende middelen (Travis et al. 2002, Bassal et al. 2006).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat roken het risico op therapiegerelateerde longkanker sterk verhoogt (Travis 2002).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie, alkylerende middelen en wellicht anthracyclines het risico op sarcomen van bot en weke delen verhogen (Hawkins 1996, Tucker 1987, Menu-Branthomme 2004, Hendersson 2007).
Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op tumoren van hersenen en centraal zenuwstel verhoogd is na schedelbestraling. Dit betreft zowel goedaardige (bijv meningiomen, schwannomen) als kwaadaardige hersentumoren (bijv. gliomen) (Neglia 2006, Ron 1988, Preston et al 2002).
Niveau 1	Het is aangetoond dat patiënten behandeld met alkylerende middelen of etoposide/teniposide een sterk verhoogd risico op therapiegerelateerde MDS en/of AML hebben (Piu 1991, Tucker 1987)
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker behandeld met anthracyclinen een verhoogd risico op AML hebben (Tucker 1987).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat overlevenden van m.Hodgkin alsmede patiënten die een stamceltransplantatie hebben gehad een verhoogd risico op non-Hodgkinlymfoom hebben (Penn 1990, van Leeuwen en Travis 2003)
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie in het hoofd-halsgebied op de kinderleeftijd het risico op speekselkliertumoren verhoogt (Bassal 2006, Land 1988).
Niveau 1	Het is aangetoond dat een aantal hereditaire syndromen gepaard gaat met een verhoogd risico op diverse tweede tumoren, met name retinoblastoom, en het Li-Fraumenisyndroom (Lindor 198, Marsh 2002).
Gebrek aan bewijs	Er is gebrek aan bewijs dat na abdominale radiotherapie het risico op tumoren van de spijsverteringsorganen tientallen jaren later verhoogd is.(Bassal et al 2006).
Gebrek aan	Er is gebrek aan bewijs dat het risico op tumoren van de urinewegen (blaas en nieren)

bewijs	verhoogd is onder overlevenden van kinderkanker die zijn behandeld met cyclofosfamide (blaas) of die zijn behandeld voor neuroblastoom (nieren).
---------------	--

Zijn er adequate methoden om tweede tumoren vroeg op te sporen?

Schildklierkanker

Schildkliernoduli kunnen worden opgespoord door palpatie of met behulp van echografie. Zowel observationeel onderzoek als rekenmodellen tonen aan dat echografie gevoeliger is dan palpatie. In drie cohorten ex-patiënten die als kind waren bestraald in het hoofd-halsgebied, werd onderzoek gedaan naar het nut van screening, met echografie als gouden standaard. De sensitiviteit van palpatie was 10-40% (bij noduli > 1 cm 42-50%) en de specificiteit 95-100%. Dat wil zeggen dat palpatie veel kleine tumoren mist (Eden 2001). Daarnaast is op basis van literatuurgegevens een rekenmodel gemaakt voor 10.000 screens met echografie en 10.000 screens met palpatie. Echografie leidde tot het aantonen van ongeveer 2 x zoveel schildklier carcinoemen (275 vs. 125 per 10.000 gescreende patiënten). Echter, daarvoor werd er ten minste 3 x zo vaak gebiopteerd (1964 vs. 605 per 10.000 gescreende patiënten) (Eden 2001).

Longkanker

Er zijn verschillende diagnostische methoden voor (vroeg) opsporing van longtumoren, te weten: anamnese op pulmonale klachten, X-thorax al dan niet met sputumcytologie, low-dose CT en PET-CT.

X-thorax

In verschillende observationele studies en screening trials onder rokers en ex-rokers werd gevonden dat met frequente X-thorax meer tumoren worden opgespoord dan met minder frequente X-thorax; dit betrof een toename in het aantal tumoren in een vroeg stadium, terwijl het aantal tumoren in een laat stadium niet verschilde tussen de gescreende groepen (Deffebach 2007, Manser 2003). Alle studies hadden ook veel vals-positieve uitkomsten (Humphrey 2004): Sensitiviteit en specificiteit van X-thorax ten opzichte van low-dose CT waren 26% en 93%, met een positief voorspellende waarde van een abnormale X-thorax van slechts 10% (Henschke 1999). In geen van de studies was een ongescreende controlegroep opgenomen; er werd alleen onderscheid gemaakt tussen frequente en minder frequente X-thorax; d.w.z. interventiegroepen die 3-4 jaar lang elke 4-6 maanden een X-thorax hadden al dan niet met sputumcytologie werden vergeleken met controlegroepen waarbij alleen een uitgaans X-thorax werd gemaakt al dan niet met de aanbeveling voor een jaarlijkse X-thorax op eigen initiatief en/of een X-thorax aan het eind van de studieperiode (3-6 jaar later) (Manser 2003). De meeste studies naar screening met X-thorax zijn gedaan bij mannen. De resultaten zouden potentieel gunstiger kunnen zijn bij vrouwen, omdat vrouwen vaker dan mannen adenocarcinomen krijgen, welke beter zichtbaar zijn met beeldvorming (Humphrey 2004).

Low-dose CT

Er zijn drie grote studies betreffende screening van hoogerisicogroepen van rokers al dan niet aangevuld met beroepsblootstelling aan longcarcinogenen, met een gemiddelde leeftijd omstreeks 60 jaar en een relatief korte mediane follow-up (3-4 jaar). In de National Lung Screening Trial (Mayo Clinic) werd bij 74% van de deelnemers één of meer uncalcified noduli gezien, terwijl slechts bij 4% longkanker werd ontdekt (percentage fout-positief 96%) (Swenson 2005). In het grotere International Early Action Lung Cancer Program (I-ELCAP) werd bij 13% een afwijking gezien op CT waarvan 10% daadwerkelijk longkanker had, d.w.z. 1,3% van het hele gescreende cohort (Henschke 1999, IELCAP 2006). Vijf gevallen werden gemist. Sensitiviteit en specificiteit waren 98,7% en 87,8%. In de meest recente studie van Bach et al (2007) werd longkanker gevonden bij 4,4% van gescreende rokers, driemaal zoveel als verwacht op basis van predictiemodellen voor rokers in deze leeftijdsgroep (RR=3.2, 95% BI 2.7-3.8).

PET-CT

PET-CT is een methode in ontwikkeling die gebruikt kan worden voor het opsporen van (long) metastasen en tweede primaire tumoren. Er zijn nog geen studies naar de waarde van deze methode bij langetermijnscreening op tweede tumoren in het algemeen of van de long in het bijzonder (Choi, 2005).

Sarcomen van bot of weke delen

Bottumoren kunnen opgespoord worden met röntgenfoto's van het bestraalde gebied. Voor wekedelensarcomen bestaat geen screenend diagnosticum, ze zijn meestal zichtbaar bij lichamelijk onderzoek.

Tumoren van hersenen/centraal zenuwstelsel

Beeldvormende MRI op basis van anamnese naar neurologisch klachten en afwijkingen bij neurologisch onderzoek.

Leukemie en myelodysplastisch syndroom (MDS)

De gouden standaard voor het aantonen van leukemie is beenmergonderzoek. Als screeningsmethode is dit echter ongeschikt vanwege de invasiviteit. Een bloedbeeld als screeningsmaat is ook ongeschikt in deze populatie vanwege veel vals-positieve bevindingen (Long 2006) en de klinische ervaring dat ten tijde van een beenmergrecidief regelmatig een normaal bloedbeeld wordt gevonden.

Wat zijn de effecten van vroege detectie van tweede tumoren op de stadiumverdeling bij diagnose en op de uiteindelijke sterfte?

Schildklierkanker

In hoeverre vroege detectie van schildklierkanker bijdraagt aan een verbeterde overleving is dubieus mede gezien het feit dat schildklierkanker in een later stadium ook goed te behandelen is en screening leidt tot overmatige detectie van subklinische ziekte (Inskip 2001). Dit geldt niet voor anaplastisch schildkliercarcinoom, maar dit type schildklierkanker komt nauwelijks voor bij overlevenden van kinderkanker.

Longkanker

X-thorax.

In een meta-analyse van vijf trials werd geen voordeel in overall sterfte aangetoond van meer frequente vs. minder frequente screening met X-thorax (er waren geen ongescreende controlegroepen) (RR=1.01) (Manser 2003). De longkankerspecifieke sterfte was hoger in de gescreende groepen (RR=1.11). Er was te weinig informatie in de oorspronkelijke studies voor een gedegen analyse van morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van diagnostic work-up en interventies voor vals-positieve resultaten op X-thorax (Manser 2003).

Low-dose CT

In het algemeen kan worden gesteld dat met CT kleinere tumoren opgespoord kunnen worden dan met X-thorax (Swenson 2005). Er loopt een aantal onderzoeken naar low-dose CT en screenen op longkanker.

In de studie van Bach et al. (2007) was het aantal stadium III-IV tumoren (42 observed, 33 predicted, $p=0.14$) niet significant verminderd en het geobserveerde aantal sterfgevallen t.g.v. longkanker was na een mediane follow-up van 3 jaar gelijk aan het aantal verwachte sterfgevallen (RR=1.0). De gescreende populatie onderging daarentegen wel tien maal vaker longchirurgie dan voorspeld (RR=10.0, 95% CI 8.2-11.9).

De National Lung Screening Trial gebruikte een historisch gematchte controlegroep uit het Mayo Lung Project (screening met X-thorax in de jaren '70) en vond geen verschil in sterfte tussen beide groepen (Swenson 2005). In de helft van de nieuw gediagnostiseerde gevallen betrof het longtumoren met Stadium I (N=35 ontdekt bij de follow-up scans)

In de NEJM trial waren 85% van de tumoren stadium I, in vergelijking met ~20% in de algemene bevolking (Fry 1999). (IELCAP 2006) De 10-jaarsoverleving van longkanker die ontdekt was bij screening was 80%. Echter meer relevante maten, zoals longkankerspecifieke sterfte en overall sterfte, zijn nog niet bekend. Daarnaast heeft deze studie geen niet-gescreende controlegroep (Henschke 2006).

De NELSON Trial (Nederland & België) heeft wel een gerandomiseerd design en een niet-gescreende controlegroep, maar resultaten voor overallsterfte zijn nog niet beschikbaar (Van der Wiel 2007). Tot nu toe zijn al deze studies gedaan bij rokers en/of personen blootgesteld aan longcarcinogenen in de werksituatie. Deze populaties waren overwegend mannen die werden gescreend op de leeftijd van 40-80 jaar.

Er is geen directe evidence over screening onder overlevenden van kinderkanker (Das 2006).

Andere tumoren

Andere tumoren treden hetzij (nog) zeer weinig frequent op onder jonge overlevenden van kinderkanker (jonger dan 50 jaar) (bijv. coloncarcinoom) of er zijn geen adequate screeningsmethoden of een combinatie van beide factoren zodat screening op dit moment geen optie is.

Conclusie diagnostiek/prognose

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat screening naar schildklierkanker met palpatie of met echografie leidt tot overmatige detectie van subklinische gevallen en daarmee leidt tot een grote toename van invasieve vervolgdagnostiek (Inskip 2001).
Gebrek aan bewijs	Er is gebrek aan bewijs dat van screenen op schildkliercarcinoom de overleving gunstig beïnvloedt.
Niveau 2	Het is aannemelijk dat screenen op longkanker met frequente thoraxfoto's in vergelijking met niet frequente thoraxfoto's onder rokers een lage sensitiviteit heeft en een lage positief voorspellende waarde (Deffebach & Humphrey 2007, Manser 2003).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat screenen op longkanker met frequente thoraxfoto's in vergelijking met niet frequente thoraxfoto's onder zware rokers niet leidt tot een verbetering van de overleving (Manser 2003).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat screenen op longkanker met low-dose CT-scans onder zware rokers een hogere sensitiviteit heeft dan screenen met een thoraxfoto (Henschke 1999, IELCAP 2006).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat screenen op longkanker met low-dose CT-scans onder zware rokers leidt tot overdetectie van stadium I-tumoren terwijl de detectie van laatstadiumtumoren nauwelijks beïnvloed wordt (Henschke 1999, IELCAP 2006), Swenson 2005, Fry 1999),
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen gegevens over het effect van screenen met CT-scans op de 5- of 10-jaars overleving van longkanker.
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen studies onder overlevenden van kinderkanker naar de diagnostische waarde en effectiviteit van X-thorax en CT bij vroegdiagnostiek van longkanker.

Effectiviteit van behandeling

Bij alle tweede tumoren zal zo mogelijk gestart worden met behandeling met als doel de overleving of de kwaliteit van leven te verbeteren. Voor een aantal tumoren (borstkanker, bontumoren, longkanker, schildklierkanker) geldt dat detectie in een vroeg stadium leidt tot een minder uitgebreide behandeling en een betere prognose.

Overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de

aanbevelingen

Binnen de LATER-taakgroep is besloten om overlevenden, behandeld met radiotherapie op de borst, poliklinisch te vervolgen en te screenen met een combinatie van palpatie, mammografie (eventueel in combinatie met aanvullende gerichte echografie) en MRI volgens een richtlijn afgeleid van de NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1. Screening voor andere soorten tweede tumoren wordt niet aanbevolen op dit moment.

De werkgroep is van mening dat screenen op schildklierkanker op dit moment niet voldoende onderbouwd kan worden, gezien de mogelijkheid van overdiagnostiek van asymptomatische tumoren en het gebrek aan bewijs voor effect op overleving.

De werkgroep is van mening dat screenen op longkanker op dit moment niet aanbevolen kan worden omdat de effectiviteit van screenen met alleen een thoraxfoto niet bewezen is. Het nut van screenen met low-dose CT wordt momenteel onderzocht bij zware rokers van hogere leeftijd dan de gemiddelde overlevende van kinderkanker in het LATER-cohort. De effectiviteit hiervan is (nog) niet bewezen en zijn er aanwijzingen dat screening kan leiden tot invasieve overdiagnostiek en ingrepen zoals operatief verwijderen van (een deel van) de long.

Voor alle andere tumoren wordt ook geen specifieke screening aanbevolen gezien het ontbreken van geschikte screeningsinstrumenten al dan niet in combinatie met het lage absolute excessrisico van de betreffende tumoren voor zover op dit moment bekend.

Screening op tweede tumoren na retinoblastomen valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Methoden

Zoekstrategie

Voor de beantwoording van de vraagstellingen is er gezocht naar systematische reviews en zijn artikelen bekeken die genoemd zijn in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker, in late-effectenboeken, die opgespoord zijn na twee PubMed searches in maart 2007 en 2008 of die bekend zijn bij de opstellers van deze richtlijn.

Werkgroepleden

Dr. C. Ronckers (voorzitter)
Dr. J. Bökkerink
Dr. W. Dolsma
Dr. L. Kremer
Prof.dr. F.van Leeuwen
Drs. H. van de Pal
Dr. A. Postma
Dr. N. Schouten
Drs. B. Versluys

Becommentarieerd door M. Imhof-Tas op 7-9-2009, radioloog, afdeling Radiologie UMC St. Radboud Nijmegen

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Referenties

Zie bijlage tweede tumoren

Hart

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van hartschade na de behandeling van kinderkanker?

Anthracyclinegerelateerde hartschade

Klinisch hartfalen

In een systematische review over het vóórkomen van klinisch hartfalen na anthracyclinebehandeling bij kinderen (klinische cardiotoxiciteit), waarin verschillende cohortstudies of subgroepen van cohorten worden beschreven, varieert de incidentie van klinische cardiotoxiciteit tussen de 0% en 16% (Kremer 2002). Veel studies hebben een onvolledige en/of korte follow-up. Slechts drie studies beschrijven klinisch hartfalen na anthracyclines bij langere follow-up. Het risico op klinisch hartfalen 15 jaar na therapie wordt hier ingeschat op 5% (Green 2001, Kremer 2001). Voor overlevenden die behandeld zijn met meer dan 300 mg/m² anthracyclines wordt het cumulatieve risico 20 jaar na therapie geschat op 9,8% (Van Dalen 2006). Er zijn geen studies die klinisch hartfalen na anthracyclinetherapie op de kinderleeftijd vergelijken met het voorkomen van klinisch hartfalen in de normale populatie. Klinisch hartfalen op jongvolwassen leeftijd is echter uiterst zeldzaam. In 2005 werden bijvoorbeeld 17 personen in de leeftijd 20–24 jaar met de diagnose hartfalen opgenomen in heel Nederland (www.prismant.nl, klik door op informatie expertise, ziekenhuisstatistieken, kubus diagnoses, overige hartziekten).

Ritmestoornissen

Vershillende studies beschrijven patiënten die aan een acute hartdood gestorven zijn tijdens of na behandeling met anthracyclines. Een mogelijke en voor de hand liggende oorzaak voor acute hartdood zouden ritmestoornissen kunnen zijn (Krischer 1997, Gupta 2002).

Cardiale sterfte

In 2 grote cohorten van survivors van kinderkanker wordt beschreven dat het risico op cardiale sterfte ten opzichte van de normale populatie is verhoogd (SMR voor cardiale dood waren 7.0 (5.9–8.2) en 7.9 (3.1–16.6) (Armstrong 2009, Green 1999). Anthracyclinedoses hoger dan 250 mg/m² zijn geassocieerd met een verhoogd risico op cardiale sterfte (Armstrong 2009).

Linker ventrikel(LV)-dysfunctie

In een systematische review zijn cross-sectionele en enkele longitudinale cohortstudies beschreven, waarin de frequentie van subklinische (asymptomatische) cardiotoxiciteit is onderzocht bij overlevenden van kinderkanker die met anthracyclines behandeld zijn (Kremer 2002). Subklinische cardiotoxiciteit werd in de meeste studies gedefinieerd als een linker ventrikeldysfunctie, vastgesteld door middel van echocardiografie of radionuclide angiografie (RNA). De meest gebruikte parameter voor LV-dysfunctie was de verkortingsfractie (fractional shortening, FS), waarbij de definitie voor afwijkende FS gesteld was op < 28%, <29% of <30%. De frequentie van een verminderde FS in de studies met een acceptabele validiteit varieerde tussen 0–27,8% en voor studies waarbij de gemiddelde anthracyclinedosis >300 mg/m² was tussen 15,5–27,8%. Een andere maat voor LV-dysfunctie, een abnormale ejectiefractie (EF, abnormale waarde gedefinieerd als EF<55% of <50%), varieerde tussen 21,4–37,8%. De variatie tussen de studies werd gedeeltelijk bepaald door de onderzochte studiegroep, de cumulatieve anthracyclinedosis, de gebruikte diagnostische parameters, de follow-upduur en de definitie van LV-dysfunctie.

Andere echocardiografische afwijkingen

In diverse studies worden naast een abnormale FS of EF ook andere echocardiografische afwijkingen beschreven bij asymptomatische overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met anthracyclines, n.l. verhoogde afterload, wandbewegingsstoornissen, abnormale diastolische dysfunctie en klepinsufficiënties (Kremer 2002, Lipshultz 1991, Kapusta 2000, Dorup 2004, Brouwer 2006).

Overige afwijkingen

In de literatuur zijn afwijkingen op het (24 uren)elektrocardiogram (ECG) beschreven bij (asymptomatische) anthracycline-behandelde overlevenden in de vorm van verlaagde heart rate variability, ritmestoornissen en geleidingsstoornissen (Gupta 2002, Postma 1996). Sommige ECG-afwijkingen, waaronder verlenging van de PQ-tijd, worden met name gevonden bij patiënten die tevens een abnormale LV-functie hebben.

Er zijn diverse studies gedaan naar afwijkende serumwaarden van markers van cardiale schade, zoals ANP, BNP en troponine bij patiënten die met anthracyclines behandeld zijn. In een review van 7 van dit soort studies werden zowel afwijkende waarden gevonden tijdens of vlak na de behandeling als vele jaren later (Bryant 2007). Deze afwijkingen waren vaak, maar niet altijd, gerelateerd aan LV-dysfunctie. Er konden geen definitieve conclusies getrokken worden over de diagnostische waarde van deze serummarkers als voorspeller voor vroege of late cardiotoxiciteit.

Mitoxantronegerelateerde cardiale late effecten

In een systematische review is het beschikbare bewijs voor cardiotoxiciteit na behandeling met mitoxantrone bij kinderen samengevat. Hierin zijn 17 cohortstudies van matige methodologische kwaliteit beschreven. Asymptomatische cardiotoxiciteit werd gevonden 6.7% van de overlevenden (Van Dalen 2004).

Cyclofosfamide- of ifosfamidegerelateerde cardiale late effecten

Linker ventrikeldysfunctie na cyclofosfamide of ifosfamide is beschreven tijdens en aansluitend aan toediening van hoge doseringen in de conditionering voor beenmergtransplantaties (Morandi 2004). In een voorlopige analyse van echocardiografische follow-updata van overlevenden van kinderkanker worden geen aanwijzingen gevonden voor cyclofosfamide of ifosfamide gerelateerde cardiotoxiciteit (Van der Pal, ongepubliceerde data).

Radiotherapiegerelateerde cardiale late effecten

Klinische hartschade

In een systematische review worden studies beschreven die de frequentie en risicofactoren van klinische cardiovasculaire complicaties onderzochten bij meer dan 50 overlevenden van kinderkanker met radiotherapie op de hartregio. In 9 cohortstudies en 1 patiëntcontrolestudie werden hoofdzakelijk patiënten met in de voorgeschiedenis een Wilms' tumor of m.Hodgkin onderzocht (Van der Pal 2005). De beschreven klinische late effecten waren klepafwijkingen, myocardinfarct, angina pectoris, ritmestoornissen, pericarditis en klinisch hartfalen. De cumulatieve incidentie van klinische cardiovasculaire complicaties (exclusief sterfte) kon in 9 studies berekend worden en varieerde van 0.3–22.8%.

Cardiale sterfte

In een groot cohort van overlevenden van kinderkanker in de Verenigde Staten is aangetoond dat de verhoogde cardiale sterfte ('standardized mortality rate', SMR: 7.0 (5.9–8.2)) onder andere geassocieerd is met (mediastinale) bestraling (Armstrong 2009). In de eerder genoemde systematische review (Van der Pal 2005) werd gevonden dat de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit van overlevenden van kinderkanker die behandeld waren met radiotherapie in de hartregio 0–3% bedroeg (4 studies). Ook de SMR van cardiale sterfte was verhoogd en varieerde van 22.2–68.

Asymptomatische hartschade

Er is een longitudinale studie gedaan bij overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met een autologe beenmergtransplantatie. Allen waren behandeld met anthracyclines, 24 van de 35 tevens met totale lichaamsbestraling (TBI, totale dosis 7.5 Gy) en drie met thoracale bestraling 25–30 Gy (Lönnerholm 1999). Acht van 35 patiënten (22%) hadden een abnormale LV-functie 10 jaar na transplantatie. In cross-sectioneel onderzoek bij 48 patiënten met m.Hodgkin met een gemiddelde follow-up van 14,3 jaar (maximaal 27 jaar) na behandeling met radiotherapie op de hartregio en anthracyclines, werden de volgende afwijkingen gevonden: klepafwijkingen (42%), geleidingsstoornissen (75%), autonome dysfunctie (57%), tachycardie (37%), verlaagde VO₂max (30%), LV-dysfunctie (11%), diastolische dysfunctie (35%). Al deze patiënten waren asymptomatisch (Adams 2004). In een studie bij asymptomatische volwassen overlevenden met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar, die gemiddeld 15 jaar eerder bestraald waren met minimaal 35 Gy voor

m.Hodgkin, werd in 29% een klinisch relevante klepafwijking gevonden, met name aortaklepafwijkingen. Ook werd er significant vaker een milde LV-dysfunctie gevonden vergeleken met de normale populatie (Heidenreich 2003).

Conclusie bijwerking/etiologie

Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op klinisch hartfalen, een asymptomatische LV-dysfunctie en cardiale sterfte na behandeling met anthracyclinetherapie bij overlevenden van kinderkanker is verhoogd (Lipshultz 1991, Green 1999, Kremer 2001, 2002, Green 2001, Van Dalen 2006, Brouwer 2006, Armstrong 2009).
Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op klinische cardiovasculaire manifestaties en cardiale sterfte na behandeling met radiotherapie op de hartregio bij overlevenden van kinderkanker is verhoogd (Van der Pal 2005, Armstrong 2009).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op asymptomatische klepafwijkingen en LV-dysfunctie na behandeling met radiotherapie op de hartregio bij overlevenden van kinderkanker is verhoogd (Adams 2004).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op linker ventrikeldysfunctie na behandeling met mitoxantrone bij overlevenden van kinderkanker is verhoogd (Van Dalen 2004).
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen dat het risico op linker ventrikeldysfunctie na behandeling met cyclofosfamide en ifosfamide bij overlevenden van kinderkanker is verhoogd.

Wat zijn de risicofactoren voor hartschade?

Anthracyclinegerelateerde hartschade

Klinisch hartfalen

In een systematische review zijn de gevonden risicofactoren voor klinisch hartfalen na anthracyclinetherapie van 10 studies beschreven (Kremer 2002). Risicofactoren die in meer dan één studie gevonden zijn, zijn hogere anthracyclinedosis (4 studies), hogere maximale dosis in één week (2 studies) en radiotherapie op de hartregio (3 studies). In een groot cohort van anthracycline-behandelde patiënten werd in de multivariate analyse een cumulatieve anthracyclinedosis > 300 mg/m² als enige voorspeller van het optreden van klinisch hartfalen gevonden (Van Dalen 2006). Ook werd er een dosisrespons gevonden.

Asymptomatische LV-dysfunctie

De risicofactoren voor asymptomatische LV-dysfunctie na anthracyclinetherapie zijn beschreven in een systematische review (Kremer 2002). Hierin worden 10 studies beschreven over risicofactoren voor asymptomatische LV-dysfunctie. Een hogere cumulatieve anthracyclinedosis (6 studies), vrouwelijk geslacht (3 studies), langere follow-up-tijd (2 studies), jonge leeftijd tijdens diagnose of behandeling (4 studies) werden beschreven in minimaal 2 studies als onafhankelijke risicofactoren voor klinisch hartfalen.

Zwangerschapsgerelateerde hartschade

Zwangerschap en bevalling vormen een extra belasting van het hart. Asymptomatische LV-dysfunctie tijdens of na de zwangerschap is beschreven met een incidentie van 10% (Bar 2003). In een andere kleinere cohortstudie met langdurige follow-up werd echter geen optreden van klinisch hartfalen gevonden uitgelokt door een zwangerschap (Van Dalen 2006).

Mitoxantronegerelateerde hartschade

In een review over cardiotoxiciteit van mitoxantrone konden geen duidelijke additionele risicofactoren aangetoond worden (Van Dalen 2004). Risicofactoren voor cardiotoxiciteit waren slechts in één studie geanalyseerd: een cumulatieve mitoxantronedosis hoger dan 40 mg/m² was in de univariate analyse een risicofactor, maar niet in de multivariate analyse (Krisher 1997).

Radiotherapiegerelateerde hartschade

Klinische hartschade

Uit de eerder genoemde review bleek dat de risicofactoren voor radiotherapiegerelateerde, klinische hartschade alleen zijn onderzocht in goed opgezette patiëntcontrolestudies (Van der Pal 2005, Green 2001). De volgende risicofactoren werden beschreven: vrouwelijk geslacht, gelijktijdige behandeling met hogere dosis anthracyclines, hogere dosis radiotherapie (per 10 Gy, bij meer dan 20 Gy op thorax of radiotherapie op de buik links ongeacht de dosis) (Green 2001).

Subklinische hartschade

In de studie van Adams (Adams 2004) werden behandeling met anthracyclines, jongere leeftijd bij behandeling en langere follow-upduur beschreven als risicofactoren. De radiotherapiedosis werd niet als risicofactor gevonden, maar daarbij moet vermeld worden dat vrijwel alle patiënten een radiotherapiedosis > 30 Gy hadden gekregen. Naar aanleiding van een viertal studies bij volwassen Hodgkinpatiënten menen de auteurs van de studie dat er mogelijk een hoger risico is op subklinische hartschade bij een dosis > 30 Gy.

Invloed van algemene risicofactoren voor hartziekten

In de algemene bevolking is er een aantal algemene risicofactoren voor het optreden van hart- en vaatziekten vastgesteld, waaronder hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, obesitas, verminderde fysieke activiteit, roken, hormoondeficiënties (d'Agostino 2008, Poirir 2006, Tomlinson 2001). Overlevenden van kinderkanker hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van dergelijke risicofactoren zoals obesitas, dislipidemie, insulineresistentie, hypertensie en hormoondeficiënties (zie ook richtlijn endocrinologie en gewicht) (Oeffinger 2001, Oeffinger 2009, Heikens 2000). Wat de invloed van deze algemene risicofactoren is op het optreden of beloop van chemotherapie- of radiotherapiegeïnduceerde hartschade is (nog) niet bekend.

Conclusie etiologie/risicofactoren

Niveau 1	Het is aangetoond dat een hogere cumulatieve dosis anthracycline leidt tot een hoger risico op cardiale linker ventrikeldysfunctie en klinisch hartfalen bij overlevenden van kinderkanker (Kremer 2001, 2002).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het vrouwelijk geslacht en jongere leeftijd bij diagnose risicofactoren zijn voor linker ventrikeldysfunctie bij overlevenden van kinderkanker (Kremer 2001, 2002).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de combinatie van cardiotoxische chemotherapie en radiotherapie op de hartregio leidt tot een hoger risico op klinisch en subklinisch hartfalen bij overlevenden van kinderkanker (Adams 2004, Green 2001).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat een hogere dosis radiotherapie op de hartregio of op het linker abdomen leidt tot een hoger risico op klinische en subklinische hartschade bij overlevenden van kinderkanker (Green 2001, Adams 2004).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat overlevenden van kinderkanker een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van cardiovasculaire risicofactoren (Oeffinger 2001, Oeffinger 2003, Heikens 2000).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat zwangerschap een risicofactor kan zijn voor het optreden van anthracyclinegerelateerde hartschade (Bar 2003).
Gebrek aan bewijs	Het is onbekend wat de invloed van algemene cardiovasculaire risicofactoren is op het optreden of beloop van chemotherapie- of radiotherapie-geïnduceerde hartschade.
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen risicofactoren voor het optreden van mitoxantronegerelateerde hartschade vastgesteld (Van Dalen 2004).

Wat is het beloop van hartschade na anthracyclinetherapie?

Langere follow-up tijd geeft mogelijk een hogere kans op afwijkingen. Er zijn maar enkele longitudinale studies verricht met tegenstrijdige uitkomsten over het beloop van hartschade. In één studie werd geen progressie gevonden van echocardiografische afwijkingen, tussen 8 en 14 jaar na behandeling met doxorubicine, bij 29 osteosarcomapatiënten (Postma 2002). Wel zagen zij een afname in de heart rate variabiliteit, een parameter die in andere populaties een voorspeller is van de verdere prognose (Jiang 1997, Brouwer 1996). Ook in een studie van overlevenden van acute lymfatische leukemie (ALL), die met lage doseringen anthracyclines (100 mg/m²) behandeld waren, werd geen verslechtering van de hartfunctie gevonden (Brouwer 2007). Een groot aantal andere longitudinale studies vond wel een verslechtering van de hartfunctie bij overlevenden behandeld met gemiddeld hogere doseringen (Sörensen 2003, Poutanen 2003, Lipshultz 2005, Brouwer 2006). In één van deze studies werd gevonden dat overlevenden behandeld met hogere anthracyclinedoses (>250 mg/m²) een hoger risico hadden op verslechtering van de hartfunctie (Sörensen 2003).

Wat is het beloop van hartschade na radiotherapie?

In de eerder genoemde longitudinale studie van overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met een autologe beenmergtransplantatie, anthracyclines en soms met radiotherapie (voornamelijk TBI 7.5 Gy) werd gedurende 10 jaar follow-up gemiddeld geen verslechtering van de hartfunctie gevonden t.o.v. de uitgangssituatie voorafgaand aan de transplantatie (Lönnerholm 1999). Er zijn geen longitudinale studies bekend over het beloop van hartschade na radiotherapie in hogere doseringen.

Conclusie prognose

Niveau 1	Het is aangetoond dat LV-dysfunctie bij overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met anthracyclines toeneemt in de tijd (Sörensen 2003, Poutanen 2003, Lipshultz 2005, Brouwer 2006).
Gebrek aan bewijs	Het is onduidelijk wat het beloop is van hartschade veroorzaakt door radiotherapie.

Is er een adequate methode om asymptomatische cardiotoxiciteit vroeg op te sporen? Zijn deze methoden voorspellend voor latere klinisch relevante afwijkingen?

Echocardiografie

Echocardiografie is een non-invasieve methode om hartschade op te sporen en wordt vaak gebruikt bij overlevenden van kanker op de kinderleeftijd. De FS en de EF als maat voor systolische LV-functie zijn de meest gebruikte maten in deze populatie (Kremer 2001, Meinardi 1999). Ook andere parameters, zoals diastolische functie, afterload, end-systolic wall stress (ESWS), velocity of fiber shortening, wandbewegingsstoornissen, klepafwijkingen en regionale wandbewegingsstoornissen (met tissue doppler echocardiografie) kunnen met echocardiografie bepaald worden. Over het algemeen wordt een FS lager dan 28–30% beschouwd als abnormale systolische functie. Voor de (echocardiografische) EF wordt meestal een ondergrens van 50–55% aangehouden. Nadelen van echocardiografie zijn dat de reproduceerbaarheid niet optimaal is en dat het soms lastig kan zijn om een goede test te verrichten bij bijvoorbeeld obese patiënten of patiënten die thoraxchirurgie gehad hebben. De prognostische waarde van deze twee meest gebruikte parameters wordt besproken in de volgende paragraaf. Van de volgende parameters is onduidelijk wat de toegevoegde diagnostische waarde is en wat de prognostische waarde is voor het ontwikkelen van latere klinische problemen of voor een verhoogde mortaliteit in de toekomst.

Radionuclide Angiografie (RNA)

De EF kan ook gemeten worden met nucleaire diagnostiek. Dit is een meer invasieve methode, maar de variatie van een nucleair gemeten EF-meting is kleiner dan van een echocardiografisch gemeten EF (Van Royen 1996).

Overige onderzoeksmethoden

Eerder werd al ingegaan op wetenschappelijk onderzoek dat gedaan is bij overlevenden van kinderkanker met ECG's en biomarkers zoals ANP, BNP, Troponine (Gupta 2002, Postma 1996, Bryant 2007). Het ECG kan een verlenging van de PQ-tijd aantonen. De prognostische waarden van andere afwijkingen op een ECG of van biomarkers is niet onderzocht in de populatie overlevenden. Ook de rol van MRI in de diagnostiek van cardiotoxiciteit moet nog verder worden opgehelderd (Shankar 2008).

Wat is de prognostische waarde van een verminderde ejectiefractie of verkortingsfractie van het hart (asymptotisch hartfalen) op het optreden van later klinisch hartfalen of overlijden?

Er zijn geen studies gevonden van overlevenden van kinderkanker waarbij gekeken is naar de voorspellende waarde van afwijkende diagnostiek op klinische uitkomsten. Wij hebben daarom uitgezocht of dit wel onderzocht is bij andere of algemene populaties. Een uitgebreide evidencesamenvatting voor deze vraag staat in de Bijlagen Hart. Hieronder is de conclusie weergegeven.

Er zijn meerdere cohortstudies van de algemene populatie of van geselecteerde groepen na bijvoorbeeld een hartinfarct beschreven waarbij aangetoond wordt dat een verminderde FS of EF bij asymptotische patiënten een voorspeller is voor later klinisch hartfalen of mortaliteit. Deze conclusie wordt ook beschreven in nationale en internationale richtlijnen (Wang 2003a, Wang 2003b, Lauer 1992, SOLVD Prevention 1992, Kober 1995, McDonagh 2001, Lewis 2003, Yap 2007 e.a.). Er zijn geen prospectieve studies bekend naar de relatie tussen een asymptotische LV-dysfunctie en het ontwikkelen van klinisch hartfalen of overlijden bij overlevenden van kinderkanker.

Conclusie diagnostiek

Niveau 1	Het is aangetoond dat volwassenen met een een lage EF of FS door andere oorzaken dan kinderkanker een hogere kans hebben op het ontwikkelen van later klinisch hartfalen of overlijden (Wang 2003, Lauer 1992, SOLVD Prevention 1992, Kober 1995, McDonagh 2001, Lewis 2003, Yap 2007 e.a.).
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen prospectieve studies gedaan die de voorspellende waarde van een verlaagde ejectiefractie (EF) of verkortingsfractie (FS) voor klinisch hartfalen hebben geëvalueerd bij overlevenden van kinderkanker behandeld met anthracycline of radiotherapie.
Gebrek aan bewijs	Voor afwijkende echocardiografische parameters als ESWS, velocity of fiber shortening, wandbewegingsstoornissen, diastolische functieparameters en lokale wandbewegingsstoornissen (tissue doppler imaging) zijn de toegevoegde diagnostische waarde en de voorspellende waarde voor latere klinische problemen onbekend, noch bij overlevenden van kanker op de kinderleeftijd, noch bij andere populaties/patiëntengroepen.
Gebrek aan bewijs	De diagnostische waarde en de prognostische waarde van biomarkers voor latere ontwikkeling van LV-dysfunctie of klinisch hartfalen bij overlevenden van kinderkanker zijn onbekend (Bryant 2007).
Gebrek aan bewijs	De diagnostische waarde en de prognostische waarde van MRI voor latere ontwikkeling van LV-dysfunctie of klinisch hartfalen bij overlevenden van kinderkanker is onbekend.

Wat is de effectiviteit van interventies (ACE en bètablokkers) bij patiënten met asymptomatische LV-dysfunctie in het algemeen of specifiek na chemotherapie op hartfalen en mortaliteit?

Overlevenden van kinderkanker behandeld met anthracyclines en met asymptomatisch hartfalen

Er zijn bij overlevenden van kinderkanker geen gerandomiseerde interventiestudies verricht naar het effect van behandeling met ACE-remmers of bètablokkers met een klinische uitkomst. Wel is er een gerandomiseerde studie verricht naar het effect van ACE-remmers op subklinische eindpunten bij overlevenden van kinderkanker met asymptomatische LV-dysfunctie na anthracyclinetherapie (Silber 2004). Asymptomatische LV-dysfunctie werd in deze studie gedefinieerd als een afwijkende LV-dysfunctie, ooit gevonden sinds de behandeling met anthracyclines. Er werd een positief effect gevonden op de LV ESWS. De klinische relevantie hiervan is (nog) niet duidelijk. Er werd geen verandering aangetoond in de FS en in de ESWS.

Aangezien er geen studies gevonden zijn naar klinische uitkomsten van het starten van interventie bij overlevenden van kinderkanker, hebben wij uitgezocht of deze studies wel zijn verricht bij andere of algemene populaties. Een uitgebreide evidencesamenvatting naar deze vraag staat in Bijlagen Hart. Hieronder is de conclusie weergegeven.

Patiënten met een andere oorzaak van asymptomatisch hartfalen dan anthracycline- of radiotherapiegeïnduceerd

ACE-remmers

In gerandomiseerde studies bij volwassenen met een asymptomatische LV-dysfunctie door een andere onderliggende ziekte of studies in de algemene populatie is aangetoond dat behandeling met ACE-remmers de kans op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en sterfte verlaagt (SOLVD Prevention 1992, Pfeffer 1992, Kober 1995, Jong (SOLVD follow-up) 2003).

Bètablokkers

In een gerandomiseerde studie bij volwassenen met asymptomatische LV-dysfunctie na een myocardinfarct is aangetoond dat behandeling met bètablokkers de kans op sterfte verlaagt (Dargie 2001). In twee follow-upstudies van gerandomiseerd onderzoek werd gevonden dat het gebruik van een bètablokker de kans op sterfte bij patiënten met asymptomatische LV-dysfunctie verlaagt (Exner 1999, Vantrimpont 1997).

Conclusie therapie

Niveau 1	Het is in studies bij volwassenen met een asymptomatische LV-dysfunctie met een andere onderliggende ziekte en in studies bij de algemene populatie aangetoond dat behandeling met ACE-remmers de kans op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en sterfte verlaagt (SOLVD prevention 1992, Pfeffer 1992, Kober 1995, Jong (SOLVD follow-up) 2003).
Niveau 1	Het is aangetoond dat behandeling met bètablokkers de kans op sterfte verlaagt bij volwassenen met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en een ejectionfracctie beneden 40% (Dargie 2001).
Niveau 1	Het is aangetoond dat behandeling met ACE-remmers een daling in de LV ESWS geeft bij overlevenden van kinderkanker die zijn behandeld met anthracyclines en die asymptomatisch hartfalen hebben ontwikkeld (Silber 2004).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat behandeling met bètablokkers de kans op sterfte verlaagt bij volwassenen met asymptomatische LV-dysfunctie door een andere onderliggende oorzaak (Exner 1999, Vantrimpont 1997).
Gebrek aan bewijs	Er is geen bewijs dat behandeling met ACE-remmers of bètablokkers van overlevenden van kinderkanker met asymptomatische LV-dysfunctie de kans op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en sterfte verlaagt.
Gebrek aan bewijs	Er is geen bewijs dat ACE-remmers of bètablokkers de kans op verslechtering van de LV-functie bij overlevenden van kinderkanker behandeld met anthracyclines doen verminderen.

Overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Etiologie

Na behandeling met anthracyclines en radiotherapie op de hartregio hebben overlevenden van kanker op de kinderleeftijd een verhoogd risico op symptomatische en asymptomatische afwijkingen.

Risicofactoren

Het is aangetoond dat er bij behandeling met een hogere dosis anthracyclines een hoger risico op klinische en subklinische hartschade bestaat. In de meeste studies waarin de dosis als risicofactor wordt gevonden, wordt gesproken over een aantoonbaar hoger risico vanaf behandeling met 300 mg/m². Ook zijn studies waarin geen verhoogd risico wordt gevonden vaker verricht bij populaties die een lagere dosering gehad hadden. Echter, er zijn verschillende studies en meldingen van hartschade bij lagere doseringen dan 300 mg/m². De werkgroep is daarom van mening dat bij alle patiënten die behandeld zijn met anthracyclines klinische controle door middel van een anamnese en lichamenlijk onderzoek en echocardiografie gewenst is. In verband met het aangetoond hogere risico bij hogere doseringen is de aanbeveling om bij patiënten die behandeld zijn met een anthracyclinedosis ≥ 300 mg/m² tweemaal per 5 jaar (of, indien dat om praktische redenen de voorkeur verdient, eenmaal per 3 jaar) een echocardiogram te verrichten en bij patiënten behandeld met een anthracyclinedosis < 300 mg/m² eenmaal per 5 jaar. De frequentie van de controles is vastgesteld op basis van een klinische inschatting. De werkgroep verwacht dat de frequentie van klinische en echocardiografische controles op deze manier voldoende adequaat zal zijn voor het tijdig opsporen van cardiotoxiciteit en beveelt daarom niet aan om de controlefrequentie nog verder aan te passen voor andere mogelijke risicofactoren zoals jongere leeftijd tijdens behandeling en vrouwelijk geslacht.

Tot nu toe is het niet aangetoond dat een hogere dosis mitoxantrone een hoger risico geeft op hartschade maar goede studies hiernaar ontbreken. In de werkgroep is aangenomen dat het aannemelijk is dat er een dosis-responsrelatie bestaat en dat de kans op hartschade bij een lage dosis kleiner zal zijn dan bij een hoge dosis. Er is daarom een (niet evidence-based) afkappunt gekozen van 40 mg/m² op basis waarvan geadviseerd wordt een patiënt eenmaal respectievelijk tweemaal per 5 jaar (c.q. eenmaal per 3 jaar) een echocardiogram te laten ondergaan met daarnaast klinische controle door middel van een anamnese en lichamenlijk onderzoek.

Het is aannemelijk dat hogere dosis radiotherapie op de hartregio een hoger risico op hartschade geeft, maar er is geen duidelijk afkappunt aangetoond, waarboven het risico op hartschade hoger is (Adams 2004, Green 2001). De werkgroep is daarom van mening dat bij alle patiënten die behandeld zijn met radiotherapie op de hartregio (inclusief bestraling op de linkerbuikhelft) klinische controle door middel van een anamnese en lichamenlijk onderzoek en echocardiografie gewenst is. In verband met het aannemelijke hogere risico bij hogere doseringen is de aanbeveling om bij patiënten die behandeld zijn met een radiotherapiedosis > 30 Gy tweemaal per 5 jaar (c.q. eenmaal per 3 jaar) een echocardiogram te verrichten en bij patiënten behandeld met een radiotherapiedosis < 30 Gy eenmaal per 5 jaar of tweemaal per 5 jaar (eenmaal per 3 jaar) indien er tevens behandeld is met anthracyclines (ongeacht de dosis). De frequentie van de controles is vastgesteld op basis van een klinische inschatting.

In sommige studies is gevonden dat zwangerschap een risicofactor is voor anthracyclinegerelateerde hartschade bij overlevenden van kinderkanker. De werkgroep is daarom van mening dat bij elke zwangere vrouw die ooit behandeld is met anthracyclines, echocardiografie geïndiceerd is in de periodes dat de circulatoire belasting van de zwangerschap het grootst is, t.w. in het derde trimester en in het puerperium, wanneer de tijdens de zwangerschap ontstane vochtretentie d.m.v. versterkte diurese wordt hersteld.

In de algemene populatie is aangetoond dat algemene cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en groeihormoondeficiëntie een hoger risico op hart- en vaatziekten geven. Daarnaast is aangetoond dat overlevenden van kanker op de kinderleeftijd een verhoogd risico op deze risicofactoren hebben (Oeffinger 2001, Oeffinger 2009, Heikens 2000).

De werkgroep beveelt daarom aan om bij alle overlevenden extra aandacht te besteden aan voorlichting, preventie en behandeling van deze risicofactoren. Wij adviseren om altijd de bloeddruk en het gewicht te meten tijdens een lichamelijk onderzoek en om verdere screening op cardiovasculaire risicofactoren op indicatie te verrichten zoals in de algemene populatie wordt geadviseerd (CBO-richtlijn cardiovasculair risicomanagement).

Belooft van verminderde LV-functie

Diverse cohortstudies bij overlevenden die op de kinderleeftijd behandeld zijn met anthracyclines hebben een verslechtering van de LV-functie in de tijd aangetoond. Bovendien is er aangetoond dat bij patiënten met asymptomatische LV-dysfunctie door andere oorzaken het risico op het ontwikkelen van klinisch hartfalen of overlijden verhoogd is, zowel voor patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte of kleplijden als voor patiënten zonder zo'n voorgeschiedenis. Het lijkt daarom redelijk om aan te nemen dat progressie van asymptomatisch naar symptomatisch hartfalen ongeacht de etiologie voor een groot deel gebaseerd is op dezelfde pathofysiologie. In dat geval is het op basis van bovenstaande studies zeer waarschijnlijk dat ook in de groep van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd er een risico bestaat op progressie, het ontwikkelen van klinisch hartfalen en sterfte. De werkgroep heeft daarom besloten om voortdurende follow-up te adviseren.

Diagnostiek

Er is een accurate non-invasieve, diagnostische methode (echocardiografie) om afwijkingen op te sporen. De mening van de werkgroep is dat bij overlevenden van kinderkanker het aannemelijk is, op basis van studies bij volwassenen met een andere onderliggende ziekte, dat ook in de groep van overlevenden van kinderkanker een verlaagde EF of FS voorspellend is voor een verhoogd risico op het ontwikkelen van klinisch hartfalen of overlijden. De aanbeveling van de werkgroep is dan ook om in geval van afwijkingen op het echocardiogram te overleggen met een cardioloog voor het vaststellen van het verdere beleid. De prognostische waarde en dus de klinische gevolgen van de overige mogelijk asymptomatische afwijkingen zoals ESWS, velocity of fiber shortening, wandbewegingsstoornissen, diastolische functieparameters en lokale wandbewegingsstoornissen (tissue doppler imaging) zijn niet geheel duidelijk, evenals de betekenis van MRI of biomarkers. Het advies is daarom om aanvullende diagnostiek buiten de aanbevelingen om in onderzoeksverband te verrichten.

In verband met meldingen in de literatuur van acute dood na ritmestoornissen en mogelijke verlenging van PQ-tijd is de mening van de werkgroep dat een ECG eenmalig 5 jaar na diagnose moet worden verricht en daarna alleen op indicatie.

De werkgroep beveelt aan om bij alle overlevenden extra alert te zijn op cardiovasculaire risicofactoren. Wij adviseren om de bloeddruk en het gewicht te meten tijdens een lichamelijk onderzoek en verdere diagnostiek/screening op cardiovasculaire risicofactoren alleen op indicatie te verrichten zoals in de algemene populatie wordt geadviseerd (CBO-richtlijn cardiovasculair risicomanagement).

Mogelijke therapie

Bij volwassenen met een asymptomatisch linker ventrikeldysfunctie, anders dan ten gevolge van anthracyclines, is het bewezen dat ACE-remmers de kans op hartfalen en sterfte verminderen. Er is geen bewijs dat behandeling met ACE-remmers of bètablokkers bij overlevenden van kinderkanker met asymptomatische linker ventrikeldysfunctie de kans op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en sterfte verlaagt. Hoewel de studie van Silber geen duidelijk of klinisch belangrijk effect gemeten heeft bij overlevenden met asymptomatische LV-dysfunctie, is de mening van de werkgroep dat op basis van effecten bij volwassenen er positieve effecten te verwachten zijn van een behandeling met ACE-remmers bij overlevenden van kinderkanker en asymptomatische linker ventrikeldysfunctie na anthracyclinetherapie of radiotherapie. Echter, het blijft de vraag in hoeverre deze positieve effecten klinisch relevant zijn. De beslissing om over te gaan tot behandeling met ACE-remmers zal genomen moeten worden door een cardioloog met kennis van deze patiëntengroep. Hierbij zullen de ernst van de LV-dysfunctie en de mate van progressie meegenomen moeten worden en afgezet moeten worden tegenover de kans van het optreden van bijwerkingen (met name orthostatische hypotensie, prikkelhoest). De behandeling met ACE-remmers en zeker de behandeling met andere middelen zoals bètablokkers van deze patiëntengroep moeten bij voorkeur gebeuren in een onderzoekssetting

Conclusie

Binnen de LATER-taakgroep is besloten om overlevenden, behandeld met potentieel cardiotoxische therapie, poliklinisch te vervolgen en aanvullend te screenen om symptomatische en asymptomatische afwijkingen vroegtijdig op te sporen en zo nodig door te verwijzen naar een cardioloog.

Referenties

- Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139-3148.
- Bar J, Davidi O, Goshen Y, et al. Pregnancy outcome in women treated with doxorubicin for childhood cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:853-857.
- Brouwer CA, Gietema JA, van den Berg MP, et al. Long-term cardiac follow-up in survivors of a malignant bone tumour. *Ann Oncol* 2006;17:1586-1591.
- Brouwer CA, Gietema JA, van den Berg MP, Bink-Boelkens MT, Elzenga NJ, Haaksma J, Kamps WA, Vonk JM, Postma A. Low-dose anthracyclines in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): no cardiac deterioration more than 20 years post-treatment. *J Cancer Surviv.* 2007 Dec;1(4):255-60.
- Bryant J, Picot J, Baxter L, et al. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007;43:1959-1966.
- D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
- Dalen EC van, van der Pal HJ, Bakker PJ, et al. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children: a systematic review. *Eur J Cancer* 2004;40:643-652.
- Dalen EC van, van der Pal HJ, Kok WE, et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006;42:3191-3198.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
- Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90:1214-1216.
- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
- Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:916-923.
- Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol* 2001;19:1926-1934.
- Green DM, Hyland A, Chung CS, et al. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 1999;17:3207-3215.
- Gupta M, Thaler HT, Friedman D, Steinherz L. Presence of prolonged dispersion of qt intervals in late survivors of childhood anthracycline therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:533-542.
- Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-749.
- Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer* 2000;88:2116-2121.
- Jiang W, Hathaway WR, McNulty S, et al. Ability of heart rate variability to predict prognosis in patients with advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:808-811.
- Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-1848.
- Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, et al. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:1099-1108.

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.

Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19:191-196.

Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:503-512.

Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-829.

Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544-1552.

Lauer MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:1180-1184.

Lewis EF, Moyer LA, Rouleau JL, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1446-1453.

Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-815.

Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629-2636.

Lonnerholm G, Arvidson J, Andersson LG, et al. Myocardial function after autologous bone marrow transplantation in children: a prospective long-term study. *Acta Paediatr* 1999;88:186-192.

McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86:21-26.

Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999 Aug;25(4):237-247.

Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:323-334.

Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:424-430.

Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, Church TS, Victor RG, et al. Insulin Resistance and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2009.

Pal HJ van der, van Dalen EC, Kremer LC, et al. Risk of morbidity and mortality from cardiovascular disease following radiotherapy for childhood cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2005;31:173-185.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.

Postma A, Bink-Boelkens MT, Beaufort-Krol GC, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:230-237.

Postma A, Elzenga NJ, Haaksma J, et al. Cardiac status in bone tumor survivors up to nearly 19 years after treatment with doxorubicin: a longitudinal study. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:86-92.

Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, et al. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol* 2003;21:2349-2356.

Royen N van, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, Atkinson P, Deman P, Wackers FJ. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*. 1996 Apr 15;77(10):843-850.

Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, Bhatia S, Meeske K, Chen MH, Kinahan KE, Steinberger J, Rosenthal D. Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e387-396.

- Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22:820-828.
- Sorensen K, Levitt GA, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003;97:1991-1998.
- Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357:425-431.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:229-236.
- Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-982.(a)
- Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003;138:907-916(b).
- Yap YG, Duong T, Bland JM, et al. Optimising the dichotomy limit for left ventricular ejection fraction in selecting patients for defibrillator therapy after myocardial infarction. *Heart* 2007;93:832-836.

Methoden

Zoekstrategie

Voor de beantwoording van de vraagstellingen is er gezocht naar systematische reviews en zijn artikelen bekeken die genoemd zijn in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker, in late-effectenboeken, die opgespoord zijn na een korte pubmed search in maart 2007 of die bekend zijn bij de opstellers van deze richtlijn. Een update van de literatuur is gedaan in april 2009.

Werkgroepleden

Hart

Dr. L. Kremer (voorzitter)

Dr. A. Postma

Dr. E. van Dalen

Dr. L. Rammelloo

Dr. W. Kok

Drs. H. van der Pal

Drs. E. Sieswerda

Evidencesamenvatting:

Dr. E. Sieswerda

Dr. L. Kremer

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Endocrinologie groeihormoon

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van groeihormoondeficiëntie na de behandeling van kinderkanker?

Overlevenden van kinderkanker die craniële bestraling of complete lichaamsbestraling hebben ondergaan, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een of meerdere hormoondeficiënties. Groeihormoondeficiëntie (GHD) is hierbij vaak het eerste en meest voorkomende endocriene probleem als gevolg van bestraling van de hypothalamus en hypofyse. Operatieve verwijdering van een hersentumor waarbij de hypothalamus-hypofysaire as is betrokken kan ook leiden tot GHD. Het vóórkomen van GHD na radiotherapie bij kinderen wordt in verschillende cohortstudies beschreven. Recent is een systematische review verricht naar de prevalentie en risicofactoren van GHD na behandeling met radiotherapie bij overlevenden van kinderkanker. De prevalentie van GHD varieerde sterk tussen de verschillende studies van 0 tot 90,9%. Wanneer er alleen studies werden geselecteerd die een juiste afkapwaarde hebben gebruikt voor de definitie van GHD (<5 µg/L) varieerde de prevalentie van GHD tussen 29,0 en 39,1%, met een gepoolde prevalentie van 35,6% (Mulder 2009).

Conclusie bijwerking/etiologie

Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van cohortstudies dat het risico op GHD na behandeling met radiotherapie bij overlevenden van kinderkanker is verhoogd (Mulder 2009).
-----------------	---

Wat zijn de risicofactoren voor groeihormoondeficiëntie?

Er zijn diverse risicofactoren voor GHD beschreven in verschillende studies. Een hogere dosis radiotherapie en langere follow-up tijd zijn de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van GHD. Een exacte drempelwaarde is niet bekend, maar GHD kan al ontstaan bij doseringen van 8-11 Gy. Fractionering is hierbij van belang. Een dosis verdeeld in meerdere fracties van lage doseringen wordt verondersteld een lager risico op GHD te geven. Echter, het bewijs voor hoge fractiedosis als risicofactor is niet consistent. Twee studies vonden dat hoge fractiedosis een hoger risico op GHD gaf, terwijl 2 studies geen verhoogd risico vonden. Hoewel jonge leeftijd tijdens diagnose/behandeling in 2 studies naar voren komt als risicofactor, vonden 4 andere studies geen verhoogd risico op GHD bij patiënten van jonge leeftijd. Andere mogelijke risicofactoren zijn mannelijk geslacht, craniële radiotherapie naast complete lichaamsbestraling, hydrocephalus en tumorlocatie (supratentorieel). Echter, deze risicofactoren komen slechts in 1 studie naar voren (Mulder 2009).

Conclusie etiologie

Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van cohortstudies dat een hogere dosis radiotherapie en een langere follow-up tijd leidt tot een hoger risico op GHD bij overlevenden van kinderkanker (Mulder 2009).
-----------------	---

Wat is het beloop in de tijd?

Langere follow-up tijd geeft mogelijk een hogere kans op afwijkingen (Mulder 2009). In een retrospectieve cohortstudie van Clayton et al (1991) is er gevonden dat onder patiënten die meerdere keren waren getest op GHD een afname te zien was in de GH-respons op een insulinetolerantietest. Herstel van abnormale naar normale GH-niveaus kwam nauwelijks voor. Er zijn geen longitudinale studies verricht waarbij patiënten prospectief gevolgd werden in de tijd.

Conclusie prognose

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen in een systematische review van cohortstudies en in een retrospectieve cohortstudie dat GHD bij overlevenden van kinderkanker toeneemt bij langere follow-up tijd (Mulder 2009, Clayton 1991).
-----------------	---

Is er een adequate methode om groeihormoondeficiëntie op te sporen?

De groeicurve is een goede klinische maat voor de hoeveelheid GH. Een afbuigende groeicurve of groei buiten de targetrange is afwijkend.

De gouden standaard om GHD aan te tonen is de insulinetolerantietest (ITT). Bij jonge kinderen wordt dit gedaan met een clonidine- en een argininetest. Beide testen zijn invasief. Met deze functionele testen wordt de hoogte van de piek in de GH-excretie aangetoond, en hierop wordt de indicatie tot GH-suppletie gesteld. Omdat de sensitiviteit van de stimulatietesten op de kinderleeftijd laag is, wordt aanbevolen om twee verschillende functietesten te verrichten.

Het IGF-1 is in het algemeen een onbetrouwbare test voor het screenen op GH-deficiëntie. Er zijn veel fout-negatieve en fout-positieve uitslagen. De synthese van het IGF-1 hangt niet alleen af van de groeihormoonproductie maar ook van de aanwezigheid van andere hormonen en nutritie. Het gebruik van IGF-1 voor de diagnose van GHD moet dan ook worden gezien als hulpmiddel, maar niet als gouden standaard; een laag IGF-1 geeft een hogere kans op de aanwezigheid van GHD.

Conclusie diagnostiek

Niveau 2	Bij afbuigende groeicurve en verdenking op GHD kan IGF-1 gebruikt worden als indicator voor GHD. Op de kinderleeftijd dient dit aangetoond te worden door middel van twee verschillend GH-stimulatietesten. Op de volwassen leeftijd middels een ITT.
-----------------	---

Wat is de effectiviteit van interventies (GH-behandeling) bij patiënten met GHD in het algemeen of specifiek na behandeling voor kinderkanker?

GH-behandeling bij kinderen

GHD wordt behandeld met GH-suppletie. Bij kinderen leidt dit bij secundaire GHD met name tot het verminderen van het afbuigen van de groeicurve; niet zo zeer tot inhaalgroei (zoals bij GH-behandeling in het geval van primaire GHD). De eindlengte in de groep ex-kankerpatiënten wordt mede bepaald door eventuele spinale bestraling, bijkomende hormoondeficiënties, het moment van het intreden van de puberteit en het moment van het starten van adequate therapie (Darzy 2004).

GH-behandeling bij volwassenen (zie Bijlagen Groeihormoon)

Bij volwassenen wordt er verondersteld dat GH-behandeling effect heeft op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico en botdichtheid. Er zijn geen gerandomiseerde interventiestudies gedaan naar het effect van GH-behandeling op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico of botdichtheid bij volwassen overlevenden van kinderkanker. Daarom is er gezocht naar het bewijs voor het effect van GH-behandeling op deze uitkomstmaten bij volwassenen met GHD ongeacht de oorzaak (zie Bijlagen Groeihormoon voor de uitgebreide evidencesamenvatting voor deze vraagstelling).

In richtlijnen wordt voornamelijk aanbevolen dat GH-behandeling geïndiceerd is voor volwassenen met ernstige GHD, met name ter verbetering van de kwaliteit van leven. Er zijn verschillende systematische reviews verricht waarbij RCT's zijn geïnceludeerd in meta-analyses naar het effect van GH-behandeling op kwaliteit van leven, cardiovasculaire parameters en risicofactoren, uithoudingsvermogen en botdichtheid. Het is aangetoond dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD cardiovasculaire risicofactoren, uithoudingsvermogen en botdichtheid zou kunnen verbeteren. Echter, de klinische relevantie is moeilijk te beoordelen. Betreffende kwaliteit van leven en klinische uitkomstmaten, zoals hartinfarcten, hartfalen, cardiale dood en botbreuken, is er een gebrek aan bewijs.

Conclusie therapie

Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen in systematische reviews van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in kwaliteit van leven. Er zijn 2 systematische reviews verricht waarbij tegenstrijdige resultaten zijn gevonden. In de systematische review van Bryant et al. (2002) is in 1 van de 9 meta-analyses een significante verbetering in kwaliteit van leven gevonden. De overige meta-analyses vonden een niet-significante verslechtering (in 6) dan wel een niet-significante verbetering (in 2). In de systematische review van Dijen et al. (2005) is er in 3 verschillende meta-analyses een significante verbetering in kwaliteit van leven gevonden. Echter, de klinische relevantie is onbekend (Bryant 2002, Dijen 2005).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in de cardiale parameters LVM, IVS, LVEDD en slagvolume. Echter, de klinische relevantie is onbekend. Voor de cardiale parameters LVESD, E/A ratio en FS is een niet-significante verbetering gevonden (Maison 2003).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een positief effect op de cardiovasculaire risicofactoren LDL-cholesterol, totaal cholesterol, vetmassa, diastole bloeddruk en lean body mass. Echter, de klinische relevantie is onbekend. GH-behandeling was niet-significant geassocieerd met een afname in BMI en een toename in triglyceridenlevel, HDL-cholesterol en systole bloeddruk (Maison 2004).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in uithoudingsvermogen. Echter, de klinische relevantie is onbekend (Widdowson 2008).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in botdichtheid van de lumbale wervelkolom. Echter, de klinische relevantie is onbekend. GH-behandeling was niet-significant geassocieerd met een toename in botdichtheid van de femorale nek en het totale lichaam (Davidson 2004).
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met de preventie van hartinfarcten, hartfalen, cardiale dood en botbreuken.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Omdat bij personen onder de 18 de groeicurve het beste en eenvoudigste screeningsinstrument is, omdat de GH-functietesten invasief zijn, en omdat de therapie gemonitord wordt met IGF-1, stellen wij voor te screenen met IGF-1 en de groeicurve.

Referenties

- Adan L, Trivin C, Sainte Rose J, et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5245-5251.
- Bryant J, Loveman E, Chase D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(19).
- Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;118:226-228.
- Darzy K, Gleeson H, Shalet S. Growth and neuroendocrine consequences. Late effects of childhood cancer. Wallace and Green. 2004; pp 189-211.
- Davidson P, Milne R, Chase D, et al. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004;60:92-98.
- Deijen JB, Arwert LI, Witlox J, et al. Differential effect sizes of growth hormone replacement on quality of life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:63.
- Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108(21):2648-2652.
- Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2192-2199.
- Mulder RL, Kremer LCM, van Santen HM, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: A systematic review. *Cancer Treat Rev* (2009) (*in press*)
- Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4413-4417.

Methoden

Zoekstrategie

Voor de beantwoording van de vraagstellingen is er gezocht naar systematische reviews en zijn artikelen bekeken die genoemd zijn in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker en in late-effectenboeken. Overigens is er een korte PubMed search uitgevoerd in maart 2007 en zijn artikelen bekeken die bekend zijn bij de opstellers van deze richtlijn. Eén vraagstelling is op een systematische manier uitgewerkt in maart 2009 (zie Bijlagen Groeihormoon).

Werkgroepleden

Endocrinologie

Dr. B. Versluys (voorzitter)

Dr. C. van den Bos

Dr. E. van Dam tot 2007

Dr. H. van Santen in samenwerking met dr. A. van Trotsenburg

Drs. S. Neggers

Evidencesamenvatting:

Drs. R. Mulder

Dr. L. Kremer

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION Later in juni 2009

Endocrinologie gonadale as/bijnier-as/schildklier-as

Inleiding

In het algemeen ondervindt de hypothalamische-hypofysaire as schade van craniale radiotherapie. De schade is dosisafhankelijk en is waarschijnlijk een combinatie van direct neuronale toxiciteit en vasculaire schade. De hypothalamus lijkt gevoeliger voor schade dan de hypofyse, maar als gevolg van hypothalamische disfunctie treedt ook secundaire hypofyseatrofie op. De effecten kunnen tot meer dan 10 jaar na de bestraling optreden.

Operatieve verwijdering van een hersentumor kan, afhankelijk van de lokalisatie van de tumor, leiden tot uitval van de endocrinologische assen. Lokale radiotherapie en chemotherapie hebben bijwerkingen op verschillende endocriene organen en kunnen leiden tot primaire endocrinopathie. Operaties in het gebied van het eindorgaan hebben ook invloed op het endocrinologische systeem.

Gonadale as

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van afwijkingen na de behandeling van kinderkanker? Wat zijn mogelijke risicofactoren? Wat is het beloop in de tijd?

Chemotherapie, lokale (gonadale) bestraling, abdominale bestraling, TBI, schedelbestraling en chirurgie van de hersenen kunnen leiden tot (sub)klinisch hypogonadisme. Wat betreft chemotherapie zijn de volgende middelen beschreven die schade kunnen geven aan de gonadale as: alkylerende middelen (cyclofosfamide, ifosfamide, nitrosureas, melphalan, busulfan), antimetaboliëten (Ara-C), platinumderivaten (cisplatin) en procarbazine. Bij patiënten die behandeld zijn met chemotherapie voor m.Hodgkin, wordt bij 24-88% van de overlevenden een verhoogd LH gezien en bij > 85% een normaal testosteron (Thomson 2005).

Wat betreft het beloop van gonadale schade is er onvoldoende bekend. Na 30-50 Gy hoofdbestraling kan de uitval binnen 12 maanden zichtbaar zijn. Na lokale bestraling kunnen de effecten direct meetbaar zijn. Ook kunnen de effecten reversibel zijn na een lage dosis radiotherapie.

Is er een adequate methode om de afwijkingen op te sporen?

Het volgen van de groeicurve en de puberteitsstadia bij lichamelijk onderzoek zijn een goede maat voor de functie van de gonadale as. Biochemisch wordt de functie van de Leydig-cellen weergegeven door testosteron en LH en de functie van de ovaria door oestradiol en FSH. Voor het screenen op hypergonadotroop hypogonadisme kan het zinvol zijn om bij meisjes > 8 en jongens > 10 het LH en FSH te meten. Voor volwassenen verwijzen we naar vrouwelijke en mannelijke fertiliteit.

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden?

Hypogonadisme met vertraagde puberteitsontwikkeling wordt bij jongens behandeld met testosteron, bij meisjes met oestrogenen. Hiermee is duidelijk effect op het ontwikkelen van secundaire geslachtskenmerken en het bereiken van een optimale eindlengte. Op de algemenere (sub)klinische afwijkingen bij hypogonadisme heeft testosteron geen bewezen effect (Howell 2001).

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Voor afwijkingen aan deze as is de werkgroep van mening dat enkel een anamnese en lichamelijk onderzoek verricht dienen te worden bij ieder bezoek aan de LATER-polikliniek. Indien hier afwijkingen worden gezien kan verdere diagnostiek verricht worden in overleg met de endocrinoloog.

Bijnier-as

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van afwijkingen na de behandeling van kinderkanker? Wat zijn mogelijke risicofactoren? Wat is het beloop in de tijd?

Radiotherapie op de hypothalame-hypofysaire as kan leiden tot hypocortisolisme. Bij een dosis van minder dan 50 Gy werd aangenomen dat dit zelden voorkwam. Echter in 1 studie werd in 43% van 76 patiënten na hoofdbestraling met gemiddeld 42 Gy een ACTH-deficiëntie beschreven (Laughton 2008).

Na radiotherapie van meer dan 50 Gy bij patiënten met een hersentumor wordt centraal hypocortisolisme beschreven in 27-35% van de patiënten, tot 15 jaar na bestraling (Darzy 2009, Schmiegelow 2003). De volgorde van hypofyse-uitval lijkt bij hersentumoren af te wijken van normaal. De bijnieras valt al vaak uit na de GH-as (Laughton 2008).

Centrale uitval van de bijnieras is tot 15 jaar na bestraling beschreven, maar kan binnen het jaar al tot uiting komen en neemt toe in de tijd (Schmiegelow 2003). Als er meerdere hypofyseassen zijn uitgevallen bestaat er een grotere kans dat de bijnieras insufficiënt functioneert. Echter deze patiënten zijn reeds onder controle bij een (pediatrische) endocrinoloog.

Is er een adequate methode om de afwijkingen op te sporen?

In geval van verdenking op CENTRALE bijnierschorsinsufficiëntie zijn zogenaamde rem- of stimulatietesten geïndiceerd om deze diagnose aan te tonen dan wel uit te sluiten (remtest: metyrapontest, stimulatietesten: glucagontest of insulinetolerantietest (de laatste mag alleen bij volwassen patiënten worden uitgevoerd)).

Een vroege ochtend plasma-cortisolconcentratie is niet geschikt als (definitieve) diagnostische test voor de diagnose CENTRALE bijnierschorsinsufficiëntie, wel als screeningstest. De optimale cut off-waarde, die naast zeer sensitief (de diagnose niet missen) voldoende specifiek is (niet te veel vals-positieve testuitslagen), is echter niet bekend.

De keuze voor een cut off van 550 nmol/l garandeert een zeer hoge sensitiviteit, maar waarschijnlijk een vrij lage specificiteit. Dit is echter acceptabel in het licht van de ernst van de aandoening, de hoge prevalentie van de aandoening na schedelbestraling en het feit dat met deze screening mogelijk toch een aantal rem- en stimulatietesten kan worden voorkomen.

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden?

Hypocortisolisme wordt behandeld met hydrocortisonsuppletie, stress-schema's van hydrocortison ten tijde van ziekte en stress en het geven van informatie hieromtrent.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

De hypofyse–bijnier-as is een essentiële as. Als de insufficiëntie niet onderkend wordt kan dit ernstige gevolgen hebben voor het betreffende individu. Bij volwassenen zijn de symptomen vaak vaag in tegenstelling tot kinderen. Binnen de werkgroep is er discussie geweest hoe en bij wie er uitgebreidere diagnostiek verricht dient te worden. Toch is er gezien de literatuur gekozen om alleen bij alle overlevenden die een radiotherapiedosis boven de 50 Gy hebben gehad cortisol na te kijken.

Schildklier-as

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van afwijkingen na de behandeling van kinderkanker? Wat zijn mogelijke risicofactoren? Wat is het beloop in de tijd?

Radiotherapie in het hoofd-halsgebied kan leiden tot (sub)klinische hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, schildkliernoduli of schildkliercarcinoom. Na chemotherapie is subklinische hypothyreoïdie beschreven. Na MIBG worden (sub)klinische hypothyreoïdie en schildkliernoduli gezien. Na behandeling voor schildkliercarcinoom met chirurgie en radioactief jodium treedt primaire hypothyreoïdie op.

Schildkliercarcinoom en de beslissing om wel of niet hierop te screenen worden besproken bij de documenten van de tweede tumoren en zullen hier niet verder ter sprake komen.

Hypothyreoïdie

Na chemotherapie (een combinatie van busulfan en cyclofosfamide) wordt er bij 10% van de overlevenden een verhoogd TSH beschreven en na een behandeling met MOPP is dit percentage hoger beschreven (44%) (Socie 2003, Toubert 1997, Sutcliffe 1981).

De kans op hypothyreoïdie na radiotherapie is echter hoger. Hancock beschrijft dat er bij 17% van de overlevenden van m. Hodgkin een primaire hypothyreoïdie wordt gezien bij een dosis van minder dan 26 Gy. Bij een dosis van meer dan 26 Gy ziet hij bij 78% van de overlevenden een primaire hypothyreoïdie. De latentietijd kan oplopen tot 20 jaar na bestraling (Hancock 1995).

Hypothyreoïdie kan ook optreden na MIBG-therapie en is mede afhankelijk van de schildklierprofylaxe. Na alleen KJ-profylaxe bedraagt het percentage van overlevenden die een verhoogd TSH hebben 40-86%, bij KJ-profylaxe met strumazol en thyrox is dit percentage lager: 17.4% (Van Santen 2002, 2003).

Hyperthyreoïdie

Met name een hogere dosis radiotherapie in het halsgebied verhoogt het risico op hyperthyreoïdie. Na radiotherapie met een dosis van meer dan 35 Gy is het risico op hyperthyreoïdie 8 keer vergroot ten opzichte van de normale populatie (Sklar 2000).

Is er een adequate methode om de endocrinologische afwijkingen op te sporen?

Voor het opsporen van hypo- en hyperthyreoïdie zijn FT4 en TSH betrouwbare maten.

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden bij kinderen behandeld met kanker of bij andere patiëntengroepen?

Primaire hypothyreoïdie (laag FT4 en hoog TSH) en secundaire hypothyreoïdie (laag FT4, laag TSH) worden behandeld met thyroxinesuppletie. Subklinische hypothyreoïdie wordt bij volwassenen in de normale populatie bij een TSH boven 10 mU/L behandeld (Surks 2004). Bij kinderen wordt behandeling al aanbevolen bij een TSH boven 6 mU/L om nadelige gevolgen voor de groei tegen te gaan. Het actuele beleid is om bij repetitief aanhoudend verhoogd TSH (6-10 mU/L) in combinatie met aantoonbare –antistoffen tegen TPO, of bij een TSH boven 10 mU/L te starten met thyroxinebehandeling.

Het onderdrukken van een verhoogd TSH door middel van thyroxinesuppletie bij subklinische hypothyreoïdie bij patiënten die hoofd-halsbestraling ondergingen wordt aangeraden, maar er is geen evidence dat dit de incidentie van schildklier carcinoomen doet afnemen (Ishiguro 2004, Hancock 1995). Hyperthyreoïdie wordt behandeld met thyreostatica in combinatie met thyreomimetica.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat de schildklierfunctie bij alle overlevenden van kinderkanker na hoofd-halsbestraling en TBI, 131-I-MIBG-therapie en schildklier carcinoom gecontroleerd dient te worden. Het beloop en de latentietijd is niet geheel duidelijk. Bij volwassenen zal deze controle iedere 2 tot 3 jaar verricht worden. Omdat bij kinderen een verminderde schildklierfunctie ook gevolgen kan hebben voor de groei wordt de controle beneden de 18 jaar ieder jaar geadviseerd.

Referenties

- Bhatia S, Yasui Y, Robison L, et al. High Risk of subsequent neoplasms continues with extended follow up of childhood Hodgkin disease: report from the late effects study group. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(23):4386-4394.
- Constine LS, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *NEJM* 1993 Jan 14;328(2):87-94.
- Darzy K, Shalet S. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr.Dev.* 2009;15:1-24.
- Eden K, Mahon S, Helfand M. Screening High Risk Populations for thyroid Cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:583-591.
- Fouladi M, Gilger E, Kocak M, et al. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS Malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(28):7152-7160
- Hancock, S.L, McDougall, I.R, Constine, L.S. et al. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int.J.Radiation Oncology* 1995;31(5):1165-1170.
- Howell S, Radford J, Adams J, et al. Randomized placebo controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemotherapy. *Clin Endocrin.* 2001; 55(3):315-324.
- Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Long term follow up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12):5981-5986.
- Laughton S, Merchant T, Sklar C, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26 (7):1112-1118.
- Livesey EA, Brook CG. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child* 1989;64:593-595.
- Mackenzie E, Mortimer RH. Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med J Aust.* 2004;180(5):242-247.

- Santen HM van, de Kraker J, van Eck BL, et al, Improved radiation protection of the thyroid gland with thyroxine, methimazole, and potassium iodide during diagnostic and therapeutic use of radiolabeled metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma. *Cancer*;2003;98(2):389-396.
- Santen HM van, de Kraker J, van Eck BLF, et al. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium-iodide during 131-I-meta-iodobenzylguanidine-treatment in children with neuroblastoma. *Cancer*:2002;94(7);2081-2089.
- Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, et al. Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2003;88(7);3149-3154.
- Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*;2000;85:3227-3232.
- Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*;2003;101:3373-3385.
- Surks M, Ortiz E Daniels G, et al. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*;2004;291(2)228-238.
- Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol*;1981;9:439-448.
- Thomson A, Wallace H, Sklar C. Testicular function. In: H.Wallace and D.Green (eds).Late effects of childhood cancer. Arnold. 2004, p 239-256
- Toubert ME, Socie G, Gluckman E, et al. Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol*;1997;98:453-457.
- Tucker MA, Jones PH, Boice JD, Jr., et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991; 51: 2885-2888.

Methoden

Zoekstrategie

Artikelen genoemd in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker en late-effectenboeken

Korte pubmed search

Datum van samenvatting van literatuur: maart 2007/selectie update in juni 2009

Werkgroepleden

Endocrinologie

Dr. B. Versluys (voorzitter)

Dr. C. van den Bos

Dr. E. van Dam tot 2007

Dr. H. van Santen in samenwerking met dr. A. van Trotsenburg

Drs. S. Neggers

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Osteoporose

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Osteoporose wordt gedefinieerd als een aandoening van het skelet gekarakteriseerd door een lage botmassa en verstoorde microarchitectuur met als gevolg een toegenomen risico op fracturen. Om de ernst van de aandoening te beschrijven wordt gebruikgemaakt van WHO-criteria, waarbij op basis van een botmineraaldichtheidsmeting (BMD) een onderscheid gemaakt wordt tussen een normale BMD (T-score > -1), osteopenie (T-score < -1 en > -2.5), osteoporose (T < -2.5), en ernstige osteoporose (T < -2.5) in combinatie met een osteoporotische fractuur. De T-score is een standaarddeviatie (SD)-score met als referentie de BMD van gezonde jonge vrouwen. Daarom is de T-score minder geschikt voor kinderen en adolescenten. Een betere maat is dan ook de z-score, ook een SD-score, die de normaalwaarden voor leeftijd en geslacht als referentie gebruikt. Trabeculair bot wordt gemeten als BMD van de wervel, en corticaal bot als BMD van de heup.

Het ontstaan van osteopenie en/of osteoporose is multifactorieel (Van Leeuwen 2000, Gleeson 2002, Kaste 1999). De dichtheid, vorm en structuur van het bot worden bepaald door een continu proces van aanmaak en afbraak. In perioden van groei overweegt de botaanmaak. De botmassa of dichtheid wordt bepaald door intrinsieke en extrinsieke factoren. Intrinsieke genetische invloeden, zoals geslacht en etniciteit, bepalen 60-88% van de variabiliteit in botdichtheid. 'Extrinsieke' factoren die de botdichtheid beïnvloeden zijn voeding (calcium en vitamine D), lichamelijke activiteit (gewicht, krachten op het bot) en hormonen (oestrogenen en testosteron). Osteoporotische wervelfracturen ontstaan veelal zonder trauma en geven vooral pijnklachten en op de lange termijn deformatie. Fracturen van heupen en armen ontstaan vaak na een trauma. Hierbij speelt ook spierkracht (spierkorset, lean body mass) en lenigheid een rol. In het algemeen is er botopbouw, toename van de BMD, tot ca. 25-jarige leeftijd, en daarna geleidelijke afname van de botdichtheid. Tot circa 30-jarige leeftijd is er ook opbouw van spiermassa, daarna ontstaat er geleidelijk afname van de spiermassa, ofwel 'lean body mass'.

Verminderde botdichtheid, osteopenie, en in mindere mate osteoporose, komen veel voor bij overlevenden van kanker op de kinderleeftijd (Vassilopoulos-Sellin 1999, Pagano-Therrien 2005). Tot op heden zijn er slechts beperkte gegevens over het fractuurrisico, de omvang en klinische relevantie van het probleem op lange termijn (Strauss 2001). Al tijdens de behandeling van de primaire tumor en ook tijdens de oncologische follow-up verdient de botstofwisseling aandacht. Diverse factoren worden beïnvloed door de doorgemaakte maligniteit en de daarvoor gegeven behandelingen. Ze kunnen leiden tot het niet bereiken van een optimale piek-botmassa rond 25-jarige leeftijd en een verhoogd fractuurrisico op hogere leeftijd.

Osteonecrose of avasculaire botnecrose is een (meestal vroege) complicatie van het gebruik van hoge dosis corticosteroïden, een belangrijk onderdeel van de behandeling van bijvoorbeeld acute lymfatische leukemie (ALL). Het komt vooral voor in de gewichtsdragende delen van het skelet, zoals bijvoorbeeld de heupkop. Het kan leiden tot schade in het gewricht gepaard gaande met pijn, bewegingsbeperking en artrose. De ultieme behandeling bestaat uit implantatie van een prothese door de orthoëde. Bij kinderen is dit problematisch, omdat het skelet nog niet volgroeid is en bij jongvolwassenen eveneens, omdat de houdbaarheid van de prothesen te kort is voor de verwachte levensduur.

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van osteoporose na de behandeling van kinderkanker?

Onderzoek naar osteoporose heeft zich vooral gericht op verminderde botdichtheid, slechts een van de oorzaken voor fracturen, en betreft meestal heterogene patiëntengroepen met kleine aantallen. Hierdoor zijn er geen exacte attributieve risico's te berekenen. Op langere termijn lijken veel afwijkingen reversibel. Osteopenie komt in de diverse risicogroepen bijna 2 keer zoveel voor, maar het risico op osteoporose en fracturen is slechts licht verhoogd. Risicogroepen (Kaste 2004) voor het ontwikkelen van osteopenie en osteoporose zijn overlevenden van ALL (Hoorweg 1999, Pagano-

Therrien 2005), hersentumoren (Barr 1998), en/of overlevenden die een beenmergtransplantatie (BMT) hebben ondergaan (Daniels 2003, Petryk 2005, Kananen 2002, Ebeling 1999). *ALL (behandeling met corticosteroiden, methotrexaat, al of niet in combinatie met schedelbestraling)* Tijdens behandeling voor ALL wordt bij een aanzienlijk deel van de patiënten osteopenie gevonden; beschreven is een percentage van 70% 24 maanden na de diagnose (Halton 1996). Ook is beschreven dat tijdens de behandeling de BMD daalt (Henderson 1998, Warner 1999), vooral indien ook schedelbestraling werd toegepast (Vassilopoulou-Sellin 1999, Hoorweg 1999, Swiatkiewicz 2003). Samenhangend hiermee bestaat tijdens en tot 3 jaar na behandeling een verhoogd risico op fracturen (Strauss 2001, Van der Sluis 2002) en op osteonecrose (Ojala 1999, Mattano 2000, Strauss 2001). Voor ouderen geldt dat het fractuurrisico 2-3 maal zo hoog is per 1SD afname in BMD (Cummings 1993).

Het voorkomen van verlaagde botdichtheid op de langere termijn ($\geq 2-5$ jaar na diagnose) wisselt sterk en lijkt opnieuw samen te hangen met wel of geen schedelbestraling (Hoorweg 1999, Henderson 1998, Vassilopoulou-Sellin 1999, Hesseling 1998, Kaste 2001), hoewel er na schedelbestraling ook wel een normale BMD wordt gevonden (Mandel 2004, Van Beek 2006). Incidenties van een verlaagde BMD bij overlevenden van ALL wisselen van 8% met BMD z-score < -2 tot 21% met een BMD z-score < 1.65 (Henderson 1999, Arikoski 1998, Kaste 2001). Na een ALL-behandeling met uitsluitend chemotherapie wordt meestal een normale BMD gevonden, ook indien de behandeling veel corticosteroiden bevatte (Van der Sluis 2000, Kadan-Lottick 2001, Brennan 2005). Behalve met schedelbestraling wordt een verlaagde BMD bij overlevenden van ALL ook wel geassocieerd met behandeling met hogere doseringen methotrexaat en corticosteroiden, met manlijk geslacht en met geringe lichamelijke activiteit (Tillmann 2002). De aard van de corticosteroiden, prednison dan wel dexamethason lijkt op het voorkomen van een verlaagde BMD niet van invloed te zijn (Alikasifoglu 2005, Van Beek 2006).

Hersentumoren (medulloblastoom, ependymoom, behandeling met radiotherapie van cerebrum en wervelkolom al of niet in combinatie met chemotherapie)

In de Children's Cancer Survivor Study Group werd gevonden dat voor overlevenden van een hersentumor het relatieve risico op osteoporose 24.7 was (95% CI 9.9-61.4) (Gurney 2003). Ook andere onderzoekers vonden een verhoogd voorkomen van verlaagde BMD bij overlevenden van hersentumoren (Mithal 1993, Barr 1998).

Beenmergtransplantatie (BMT)

Op het moment van BMT hebben veel patiënten reeds een verlaagde BMD, waarschijnlijk samenhangend met de primaire aandoening of met het voorgaande behandelingstraject. Dit neemt in het jaar na de BMT verder af (Petryk 2005).

Kaste et al. vonden een hoog percentage verminderde BMD bij overlevenden van allogene BMT 1-10 jaar na transplantatie: 21% van hen had osteoporose, gedefinieerd als BMD z-score < -2 , en 26% had osteopenie (BMD z-score tussen -1 en -2) (Kaste 2004a).

Wat zijn de risicofactoren voor osteoporose?

Algemene risicofactoren zijn een positieve familieanamnese (heupfractuur moeder), laag gewicht, ernstige immobiliteit en doorgaand gebruik van corticosteroiden (>7.5 mg equivalent per dag). Voor overlevenden van kinderkanker bestaan daarnaast de volgende risicocategorieën:

Chemotherapie (Mandel 2004, Pfeilschifter 2007)

Corticosteroiden hebben een direct effect op de botstofwisseling, vooral tijdens het gebruik, met een geleidelijk herstel na staken. Corticosteroiden kunnen ook leiden tot vaak niet reversibele osteonecrose (Ojala 1999, Mattano 2000).

Methotrexaat, vooral in hoge dosering, heeft een direct effect op de botstofwisseling. De langetermijneffecten zijn minder goed bekend.

Ifosfamide kan indirect via renale effecten, bijvoorbeeld als gevolg van persisterende calciurie als gevolg van tubulopathie, botstofwisseling en BMD nadelig beïnvloeden (De Schepper 1994).

Cisplatina kan indirect, via tubulopathie (hypomagnesiemie, hypoparathyreoidie (verminderde werking PTH met hypocalciemie)), een nadelig effect hebben op botstofwisseling en BMD.

Radiotherapie

Bestraling van de hersenen, in het bijzonder van de thalamus- en hypofyseregio, kan indirect via endocriene effecten, hypogonadotroop hypogonadisme en groeihormoondeficiëntie de botstofwisseling nadelig beïnvloeden (zie ook Richtlijn endocrinologie).

Bestraling van de wervelkolom, de heup en andere delen van het skelet kan lokale dystrofe effecten hebben op botdichtheid en -structuur.

Chirurgie

Resectie van hersentumoren kan gepaard gaan met schade aan hypothalamus en hypofyse en vervolgens indirect, via hypogonadotroop hypogonadisme, groeihormoondeficiëntie en soms immobiliteit als gevolg van neurologische schade, leiden tot botstofwisselingsstoornissen en een lage BMD.

Resectie van bijvoorbeeld een extremiteit (sarcoom) kan leiden tot een andere belasting van het skelet met als gevolg een lagere BMD.

Orchidectomie kan via hypogonadotroop hypogonadisme leiden tot een lage BMD.

BMT

Bevat een combinatie van chemotherapie en radiotherapie die, zoals genoemd, direct of indirect de botstofwisseling nadelig kunnen beïnvloeden.

Leefstijl

Te lage calcium/vitamine-D-inname/resorptie leidt tot osteomalacie en een lage BMD.

Verminderde mobiliteit in het dagelijks leven (school, werk, vrije tijd (sport), door pijn en/of veranderde anatomie en/of verminderde conditie) leidt tot een lagere BMD.

Klinische betekenis

Een lage BMD is een subklinisch laat effect. De klinische gevolgen hiervan kunnen zijn fracturen na gering trauma, pijn, deformatie en beperkingen van de mobiliteit met als gevolg vermindering van de kwaliteit van leven.

Wat is het beloop van osteopenie/osteoporose?

Over het beloop van BMD in de tijd zijn geen longitudinale data beschikbaar. Echter de directe toxische effecten van de oncologische behandeling op de botstofwisseling kunnen leiden tot een verminderde piek-botmassa (die normaal bereikt wordt rond het 25e-30e levensjaar). Een lage piek-botmassa kan dan vele jaren later leiden tot osteoporose. Indirecte effecten op de bothuishouding, zoals door tubulopathie en immobiliteit kunnen aanhoudend invloed hebben op de bothuishouding.

Conclusie etiologie, prognose

Niveau 2	Het is aannemelijk dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met (cranio) spinale radiotherapie, chemotherapie, met name methotrexaat, hersenchirurgie, beenmergtransplantatie en/of corticosteroïden een verhoogd risico hebben op osteopenie en osteoporose (Barr 1998, Daniels 2003, Gurney 2003, Halton 1996, Henderson 1998, Hoorweg 1999, Kaste 2001, Kaste 2004, Mattano 2000, Mithal 1993, Petryk 2005, Van der Sluis 2000, Strauss 2001, Tillmann 2002).
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over het precieze beloop van osteopenie en osteoporose jaren na behandeling voor kinderkanker.

Is er een adequate methode om osteoporose op te sporen?

Specifieke anamnese (fracturen, rugklachten en/of botpijn; op aanwezigheid van osteoporose bij de moeder (heupfracturen); vragen over leefstijl (bewegings-/voedingsanamnese) en voeding (calcium en vitamine-D-inname)) kan suggestief zijn voor (risicofactoren op) osteoporose. Op grond van een risico-

inschatting kan worden overwogen bloed- en urineonderzoek te verrichten (botstofwisselingsparameters: alkalisch fosfatase (eventueel D25 en PTH), calcium- en fosfaatuitscheiding).

De BMD kan worden gemeten m.b.v. DEXA of quantitative CT. Op deze wijze kunnen subklinische afwijkingen gevonden worden, zoals osteopenie (-1 tot -2.0 of -2.5 SD) of osteoporose (<-2.0 of -2.5 SD). Gebruik van de BMD-meting bij het bepalen van de kans op een osteoporotische fractuur heeft een hoge specificiteit, maar een lage sensitiviteit. De lage sensitiviteit ($\pm 50\%$) betekent dat de helft van de osteoporotische fracturen zal optreden in de groep die niet valt binnen de criteria van osteoporose volgens de WHO. BMD-meting wordt dan ook alleen aanbevolen als case-finding en niet als screeningsinstrument.

Bij klachten die suspect zijn voor osteonecrose kan beeldvormend onderzoek (röntgendiagnostiek, MRI) worden verricht.

Bij een hoog risico op osteoporose verdient het overweging rond 20-jarige leeftijd een BMD-meting te verrichten, zodat er nog tijd is voor het verbeteren van de piek–botmassa.

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat alkalische fosfatase, calcium- en fosfaatuitscheiding parameters zijn voor het meten van de botstofwisseling.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat BMD-onderzoek met behulp van DEXA of quantitative CT een methode is om subklinische afwijkingen op te sporen.

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er osteoporose wordt gevonden bij kinderen behandeld met kanker of mogelijk bij andere patiëntengroepen?

Botremodeling is het proces van botomzetting ter vervanging van oud botweefsel en herstel van schade aan botweefsel. Interventies kunnen deze remodeling beïnvloeden. Deze interventies kunnen betrekking hebben op voeding, bewegen en toediening van medicamenten. Zij beogen stimulering van de aanmaak dan wel remming van de afbraak van bot of beide. Het uiteindelijke doel van behandeling van osteoporose is de vermindering van (het risico op) fracturen. In de CBO-richtlijn osteoporose wordt de evidence voor de diverse interventies uitgebreid beschreven (www.cbo.nl). Er zijn echter geen gegevens over de effectiviteit van deze behandelingen bij overlevenden van kinderkanker.

Bewegen

Van bewegen is bij jongeren een duidelijk positief effect op BMD aangetoond. Het zijn vooral de belaste botten waarin het effect optreedt en het betreft vooral bewegen met een hoge intensiteit, waarbij het hele lichaam verplaatst wordt (traplopen, springen is effectief).

Calcium

De aanbevolen calciuminname wordt bepaald door de dagelijkse hoeveelheid, die bij gezonde mensen vereist is voor adequate vorming en instandhouding van bot(massa) en ter preventie van botverlies en fracturen die zijn gerelateerd aan calciumdepletie. Tijdens de groei is adequate calciuminname nodig voor een optimale ontwikkeling van het skelet. Bij ouderen is calciuminname nodig om de verminderde calciumabsorptie te compenseren. Bij groei, met name de groeispuurt, overheerst botaanmaak de botafbraak. In de 4 jaren rond de groeispuurt wordt ongeveer een derde van de totale botmassa aangemaakt. Van de totale botmassa is ca. 90% gevormd voor het 19e levensjaar. Calciumabsorptie en -verlies zijn variabel, maar bij 95% van de bevolking is een calciuminname van 800 tot 1200 mg per dag nodig om een neutrale balans te bereiken. Er zijn geen aanwijzingen dat calciuminname boven de 1000-1200 mg per dag de te bereiken piek-botmassa of botafbraak na de menopauze of bij ouderdom gunstig kan beïnvloeden. Er zijn aanwijzingen dat de voeding ten minste 1000-1200 mg calcium per dag dient te bevatten, zowel voor jeugdigen, volwassenen als ouderen (niveau 3). Dit wordt bereikt indien circa 5 zuivelconsumpties per dag worden gebruikt. In Nederland is de gemiddelde calciuminname hoog: minder dan 20% van de bevolking gebruikt minder dan 800 mg

calcium per dag. Er zijn echter, ook in Nederland, enkele kwetsbare groepen zoals mensen met een verminderde calciumabsorptie als gevolg van darmziekten, groepen die op grond van smaak of gewoonte weinig melkproducten gebruiken (sommige allochtonen), vanwege overtuiging (veganisten), of vanwege een voorgeschreven dieet (koemelkallergie, lactasedeficiëntie). In de CBO-richtlijn wordt aanbevolen vooral bij kinderen in de groei de voeding zo nodig te suppleren met extra calcium tot de aanbevolen hoeveelheid van 1000 tot 1200 mg per dag.

Vitamine D

De relatie tussen de vitamine-D-status en osteoporose is niet duidelijk. Er zijn aanwijzingen dat vitamine-D-deficiëntie gepaard gaat met versneld botverlies maar er zijn onvoldoende aanwijzingen dat vitamine-D-suppletie zinvol is bij de preventie en behandeling van osteoporotische fracturen onder de algemene (Nederlandse) bevolking. Suppletie van vitamine D wordt aanbevolen bij personen die niet in de buitenlucht komen.

Bifosfonaten

Bifosfonaten remmen de botafbraak via de osteoclasten, zonder een direct effect op de botaanmaak. Door de remming van de botafbraak zal in een later stadium ook de ombouwactiviteit van het bot afnemen. De nettoresultante blijkt in veel studies een toename van de BMD te zijn. In diverse studies is ook reductie van fracturen aangetoond. Bij postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose (osteoporotische fracturen en een T-score < -2SD) kunnen bifosfonaten gedurende 5 jaar gegeven worden. Het verdient ook aanbeveling mannen met ernstige osteoporose (wervelfractuur en een BMD T-score < -2.5SD) te behandelen met bifosfonaten. Behandeling bij kinderen en jongvolwassenen dient door een deskundige ingesteld te worden. Bespreking van andere medicamenteuze behandelingen valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Conclusie therapie

Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over de effectiviteit van behandeling van osteoporose bij overlevenden van kinderkanker. Mogelijke interventies zijn lichaamsbeweging en de suppletie van calcium, vitamine D en bifosfonaten.
--------------------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Met het oog op een optimale botopbouw en ter preventie van osteopenie/osteoporose en fracturen op de lange termijn moet alle overlevenden van kinderkanker worden geadviseerd niet te roken, een gezonde voeding te gebruiken (matig gebruik van koolzuurhoudende dranken en alcohol), zo nodig voedingssupplementen, hormoonsuppletie en voldoende lichamelijke activiteit, tijdens en na behandeling,.

Om te streven naar een optimale piek-botmassa op de leeftijd van 25-30 jaar, adviseren wij in de hoogrisicopopulatie een BMD-meting rond het 20e levensjaar om zo nodig, op tijd, therapeutisch in te kunnen grijpen.

Referenties

Alikasifoglu A, Yetgin S, Cetin M, et al. Bone mineral density and serum bone turnover markers in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of megadose methylprednisolone and conventional-dose prednisolone treatments. *Am J Hematol* 2005; 80(2):113-118.

Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, et al. Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(3):234-240.

- Barr RD, Simpson T, Webber CE, et al. Osteopenia in children surviving brain tumours. *Eur J Cancer* 1998;34(6):873-877.
- Beek RD van, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hakvoort-Cammel FG, et al. No difference between prednisolone and dexamethasone treatment in bone mineral density and growth in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(1):88-93.
- Brennan BM, Mughal Z, Roberts SA, et al. Bone mineral density in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):689-694.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993;341(8837):72-75.
- Daniels MW, Wilson DM, Paguntalan HG, Hoffman AR, Bachrach LK. Bone mineral density in pediatric transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(4):673-678.
- Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res* 1999;14(3):342-350.
- Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, McKay HA, Arnold C, Wilkinson AA. Bone densitometry in Canadian children 8-17 years of Age. *Calcif Tissue Int* 1996;59(5):344-351.
- Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(2):335-348.
- Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97(3):663-673.
- Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1774-1783.
- Henderson RC, Madsen CD, Davis C, Gold SH. Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(4):322-326.
- Henderson RC, Madsen CD, Davis C, Gold SH. Bone density in survivors of childhood malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(4):367-371.
- Hesseling PB, Hough SF, Nel ED, van Riet FA, Beneke T, Wessels G. Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:44-47.
- Hoorweg-Nijman JJ, Kardos G, Roos JC, et al. Bone mineral density and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):237-244.
- Kadan-Lottick N, Marshall JA, Baron AE, Krebs NF, Hambidge KM, Albano E. Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1991 and 1998. *J Pediatr* 2001;138(6):898-904.
- Kananen K, Volin L, Tahtela R, Laitinen K, Ruutu T, Valimaki MJ. Recovery of bone mass and normalization of bone turnover in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(1):33-39.
- Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 2001;15(5):728-734.
- Kaste SC, Chesney RW, Hudson MM, Lustig RH, Rose SR, Carbone LD. Bone mineral status during and after therapy of childhood cancer: an increasing population with multiple risk factors for impaired bone health. *J Bone Miner Res* 1999; 14(12):2010-2014.
- Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol* 2004;34(5):373-378.
- Kaste SC, Shidler TJ, Tong X, et al. Bone mineral density and osteonecrosis in survivors of childhood allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004a;33(4):435-441.
- Leeuwen BL van, Kamps WA, Jansen HW, Hoekstra HJ. The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treat Rev* 2000;26(5):363-376.
- Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1215-1221.
- Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3262-3272.
- Mithal NP, Almond MK, Evans K, Hoskin PJ. Reduced bone mineral density in long-term survivors of medulloblastoma. *Br J Radiol* 1993;66(789):814-816.

- Ojala AE, Paakko E, Lanning FP, Lanning M. Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective MRI study. *Med Pediatr Oncol* 1999;32(1):11-17.
- Pagano-Therrien J, Santacroce SJ. Bone Mineral Density Decrements and Children Diagnosed With Cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2005;22(6):328-338.
- Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005.
- Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1570-1593.
- Schepper J de, Hachimi-Idrissi S, Louis O, Maurus R, Otten J. Bone metabolism and mineralisation after cytotoxic chemotherapy including ifosfamide. *Arch Dis Child* 1994;71(4):346-348.
- Sluis I van der, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(4):415-420.
- Sluis I van der, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002;141(2):204-210.
- Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3066-3072.
- Swiatkiewicz V, Wysocki M, Odrowaz-Sypniewska G, Koltan A, Manysiak S, Dylewska K. Bone mass and bone mineral metabolism at diagnosis and after intensive treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(6):578-580.
- Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 2002;17(6):1073-1080.
- Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, Zietz H, Klein MJ, Jaffe N. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;32(4):272-278.
- Warner JT, Evans WD, Webb DK, Bell W, Gregory JW. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1999;45(4 Pt 1):544-551.
- Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 1992;81(12):953-958.

Methoden

Zoekstrategie

Korte search Pubmed

Osteoporose tweede herziene richtlijn CBO 2002.

Brennan B. Osteoporosis. In: H.Wallace and D.Green (eds).Late effects of childhood cancer. Arnold. 2004, pp 269-278

Datum van samenvatting van literatuur: mei 2006, update augustus 2009

Werkgroepleden

Osteoporose

Dr. A. Versluys (voorzitter)

Dr. C. van den Bos

Dr. E. van Dam tot 2007

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Vrouwelijke fertiliteit

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

In tegenstelling tot de testis, waarin de spermatozoënproductie tot op gevorderde leeftijd kan doorgaan, vindt bij – in het ovarium geen aanmaak van nieuwe eicellen meer plaats. Gedurende het leven van de vrouw neemt de voorraad eicellen af en zodra het aantal beneden een kritische grens (ongeveer 1000) is gedaald, is geen normale cyclische ovariumfunctie meer mogelijk en treedt de menopauze in. Bij gezonde vrouwen ligt de menopauzeleeftijd rond het 50e levensjaar. Bij een eerdere uitputting van de eicelvoorraad, bijvoorbeeld doordat eicellen vernietigd worden door chemotherapie of door bestraling, kan de menopauze vervroegd (voor het 40e levensjaar) intreden (climacterium praecox).

De behandeling van kinderkanker met chemotherapie en/of bestraling kan leiden tot schade aan de reproductieve organen, te weten de ovaria, de hypothalamus/hypofyse, en de uterus. Tevens kunnen in het kader van de oncologische behandeling de uterus en/of ovaria chirurgisch verwijderd worden. Schade aan de ovaria kan in het algemeen leiden tot het uitblijven van de menstruatie (amenorroe) of tot een nog bestaande cyclus met verhoogde gonadotrofinespiegels. Men spreekt dan van primair of prematuur ovarieel falen. In de recente literatuur is hiervoor een nieuwe term geïntroduceerd primaire ovariële insufficiëntie. Deze term lijkt beter tegemoet te komen aan de behoefte om ovariële disfunctie als een continuüm te beschrijven, en niet zozeer als een dichotome aandoening (Nelson 2009). Amenorroe kan optreden tijdens of kort na de behandeling (acute amenorroe) of na een langere periode van bestaande cycli. Indien dit gebeurt voor het 40e levensjaar dan spreekt men van een vervroegde overgang ofwel een climacterium praecox (acuut of jaren na behandeling). Al geruime tijd voordien treedt subfertiliteit of infertiliteit op.

Amenorroe kan ook het gevolg zijn van schade aan de hypothalamus/hypofyse. Uitval van deze delen van de reproductieve as leidt tot hypogonadotrope condities die over het algemeen gepaard gaan met amenorroe en het niet afgeven van de gonadotrope hormonen LH en FSH. Indien uitsluitend van deze situatie sprake is, kan vruchtbaarheid hersteld worden met behulp van ovulatie-inductie. Het spreekt voor zich dat daarvoor responsieve ovaria vereist zijn die niet of nauwelijks door de behandeling zijn beschadigd. Een hypogonadale amenorroe kan ook het gevolg zijn van stress, ondervoeding en/of een algehele slechte conditie.

Gevolgen van schade aan de baarmoeder zijn met name afwijkende zwangerschapsuitkomsten. Of en in welke mate er sprake is van een of meerdere problemen hangt af van een aantal factoren (zie risicofactoren).

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van vrouwelijke fertiliteitsproblemen na de behandeling van kinderkanker?

Amenorroe (acuut)

De frequentie van amenorroe onder vrouwelijke 5-jarige overlevenden van kinderkanker is onderzocht door middel van schriftelijke vragenlijsten verstuurd aan de overlevenden die participeren in de Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Geïnccludeerde vrouwen waren niet behandeld met hoge dosis craniale radiotherapie en er had geen chirurgische resectie van beide ovaria plaatsgevonden. Amenorroe bij vrouwelijke overlevenden in deze studie was gedefinieerd als nooit gemenstrueerd of de laatste menstruatie is binnen 5 jaar na de diagnose opgetreden. De prevalentie van amenorroe in dit cohort was 6.3% (Chemaitilly 2006). Andere, kleinere studies beschrijven incidenties van 8–12% (Stillman 1981, Larsen 2003). Na een beenmergtransplantatie is het voorkomen van permanente amenorroe echter zeer hoog (85%). Twaalf jaar na de beenmergtransplantatie

(voorafgegaan door hoge dosis chemotherapie met of zonder lichaamsbestraling) had de ovariële functie zich in slechts 110 van de 709 (15%) postpuberale vrouwen hersteld (Sanders 1996). Zoals eerder gezegd kan amenorroe ook optreden door onvoldoende aanmaak van gonadotrofinen als gevolg van hypofysaire of hypothalamische insufficiëntie. De symptomen hiervan zijn identiek aan die van amenorroe veroorzaakt door schade aan de ovaria. Indien niet ook tegelijkertijd irreversibele schade aan de ovaria is opgetreden is bij deze patiënten met behulp van ovulatie-inductie echter wel een zwangerschap tot stand te brengen.

Een risicofactor voor hypogonadotrop hypogonadisme is een hoge dosis craniale bestraling (>30 Gy) waarbij de incidentie van gonadotrophinedeficiëntie toeneemt met het aantal jaren na de behandeling (Littley 1989, Green 2009). Er zijn weinig tot geen studies die het effect van een lage dosis craniale radiotherapie op de secretie van gonadotrofinen beschrijven. Wel zijn er aanwijzingen dat een stralingsdosis van 18-24 Gy op het hoofd een risicofactor is voor een verminderde fertiliteit (Nygaard 1991, Bath 2001).

Climacterium praecox

Een climacterium praecox (ook wel prematuur ovarieel falen genoemd (POF)), gedefinieerd als het optreden van de overgang voor het 40e levensjaar, komt in de algemene populatie voor bij 1 op de 1000 vrouwen (www.nvog.nl). Uit diverse studies is gebleken dat de kans op een climacterium praecox bij overlevenden van kinderkanker aanzienlijk hoger is. Een studie van de CCSS onderzocht de prevalentie van climacterium praecox met behulp van vragenlijsten in een cohort van jongvolwassen vrouwelijke overlevenden met een gemiddelde leeftijd van 25 jaar. Overlevenden met amenorroe, hoge dosis craniale radiotherapie en voorheen een tumor in de hypofyseregio werden uitgesloten. Een climacterium praecox werd vastgesteld indien de overlevende ten minste 6 maanden niet gemenstrueerd had zonder andere reden. Zussen van de overlevenden dienden als controlegroep. De frequentie van een niet-chirurgisch geïnduceerd climacterium praecox was 8% bij de overlevenden versus 0.8% bij de zussen (relatief risico (RR): 13.21, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 3.26–53.51). De frequentie van climacterium praecox bij overlevenden die met zowel alkylerende middelen als abdominale/bekkenbestraling behandeld waren was bijna 30% (Sklar 2006). Opgemerkt dient te worden dat het hier een jongvolwassen populatie betrof, van wie een aanzienlijk deel orale anticonceptiva gebruikte. Het is dan ook waarschijnlijk dat de werkelijke prevalentie van een climacterium praecox nog hoger zal liggen (Green 2009a).

In eerdere studies wordt de prevalentie van een climacterium praecox geschat op 9-42%, afhankelijk van de vroegere behandeling en de leeftijd waarop de behandeling heeft plaatsgevonden (Chiarelli 1999, Byrne 1992). Met name de alkylerende middelen cyclofosfamide en procarbazine en abdominale/bekkenbestraling zijn behandelmodaliteiten die het risico op een climacterium praecox aanzienlijk verhogen (zie ook risicofactoren verderop) (De Bruin 2008, Sanders 1996, Thomson 2002, Brougham 2005, Critchley 2004). Het effect is dosisgerelateerd maar drempelwaarden voor cytostatica waaronder geen ovariële schade optreedt zijn niet bekend.

Lantinga et al onderzochten het voorstadium van ovarieel falen (imminent ovarian failure , IOF), die ongeveer 10 jaar durende periode die aan al of niet fysiologisch ovarieel falen voorafgaat, en die gekenmerkt wordt door verminderde follikelreserve met verminderde fertiliteit, verhoogde FSH en verlaagde oestradiolspiegels. IOF werd aangetoond in 14/75 (18.7%) vrouwelijke overlevenden die jonger waren dan 33 jaar, terwijl IOF in deze leeftijdsgroep door gynaecologen als uiterst zeldzaam wordt beschouwd (Lantinga 2006).

Infertiliteit en subfertiliteit

het relatieve risico is recent onderzocht in een grote cohortstudie van de Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) Group. Vrouwelijke overlevenden van kinderkanker hadden 19% minder kans om ooit zwanger te zijn geweest in vergelijking met hun zussen, n.l. 0.81 (95% CI 0.73–0.90) (Green 2009b). Bestraling op de hypothalamus/hypofyse (>30 Gy) of op de ovaria en de uterus (>5 Gy) verkleinde de kans op zwangerschap met respectievelijk 39% en 44%. Ook een behandeling met alkylerende

middelen verkleinde de kans op zwangerschap, afhankelijk van het soort middel, de dosis en de leeftijd waarop de behandeling had plaatsgevonden (Green 2009b).

Een eerdere studie door Byrne (1999) gaf aan dat vrouwelijke overlevenden van kinderkanker 7% minder kans hadden op een zwangerschap dan hun zussen. Radiotherapie onder het diafragma gaf het grootste risico en reduceerde de kans op zwangerschap met 22% ten opzichte van controles (Byrne 1999). De kans op zwangerschap bleek in deze studie niet gereduceerd na het gebruik van alkylerende middelen. Echter, het cohort betreft een groep vrouwen uit een tijd waarin het gebruik van alkylerende middelen nog relatief gering was.

Na een beenmergtransplantatie bleek een zwangerschap slechts mogelijk in 6% van de vrouwen. Dit leidde bij 41 vrouwen tot 72 zwangerschappen waaruit 52 kinderen levend geboren zijn. Met name totale lichaamsbestraling bleek een risicofactor voor spontane miskramen. 6 van de 16 (37,5%) zwangerschappen na totale lichaamsbestraling eindigde in een spontane miskraam. Na cyclofosfamide was dat 4% (Sanders 1996).

Subfertiliteit (na 1 jaar nog niet zwanger) werd gevonden in 15.5% van 368 menstruerende vrouwelijke 5-jaars overlevenden van kinderkanker met kinderwens (Chiarelli 1999). Vrouwen die behandeld waren met abdominale/bekkenbestraling hadden een tweemaal zo grote kans op subfertiliteit dan vrouwen die alleen geopereerd waren. In Nederland heeft 1 op de 6 paren (16%) die een kind willen problemen met de vruchtbaarheid; van deze paren blijft 5% ongewild kinderloos (www.nvog.nl). Het percentage vrouwelijke overlevenden met een menstruele cyclus en subfertiliteit lijkt daarom niet hoger onder de □normale□ bevolking.

De precieze prevalentie van sub- en infertiliteit bij vrouwelijke overlevenden van kinderkanker is nog grotendeels onbekend in verband met de relatief jonge leeftijd van de populatie. Pas als een groter cohort vrouwen de gangbare menopauzeleeftijd heeft bereikt zullen betrouwbare data hierover te verkrijgen zijn.

Afwijkend beloop van de zwangerschap

Na abdominale bestraling is de lengte van de uterus significant korter, verandert de dikte van het endometrium niet in respons op hormoonsuppletie en is er echoscopisch geen bloedstroom zichtbaar. Dergelijke uteriene veranderingen zijn ook gerapporteerd na totale lichaamsbestraling (Green 2009a, Critchley 2002, Bath 1999, Holmes 1978).

De gevolgen hiervan voor het beloop van zwangerschappen van vrouwelijke overlevenden van kinderkanker zijn veelvuldig onderzocht en laten een grote verscheidenheid aan uitkomsten zien, afhankelijk van het cohort en de uitkomsten die werden onderzocht (Green 2004, Green 1989, Critchley 1992, Critchley 2002, Larsen 2004, Blatt 1999, Byrne 1988, Hawkins 1989, Holmes 1978, Green 2002a, Green 2002b, Nygaard 1991, Green 2009b).

In een CCSS-studie uit 2002 werden 4029 zwangerschappen bij 1915 vrouwelijke overlevenden beschreven en vergeleken met die van hun zussen. Overlevenden hadden minder kans op een levend geboren kind dan hun zussen (63% versus 70%), een hoger risico op de geboorte van een kind met een gewicht minder dan 2500 gram (RR 2.05, 95% CI 1.42–2.95) en een hoger risico op de geboorte van een kind voor de 37e zwangerschapsweek (21.1% versus 12.6%, onafhankelijk van de vroegere behandeling). Specifieke risicogroepen hadden een grotere kans op een miskraam (craniospinale radiotherapie: 25%, craniale radiotherapie: 18%) en een dysmatuur kind (uteriene bestraling > 5 Gy: 18.2% versus geen bestraling: 7.8%) (Green 2002). Ook de behandeling met hoge dosis cyclofosfamide, +/- hoge dosis busulphan of TBI ter voorbereiding op BMT leidt tot een hoger risico op miskramen (7-37%) en andere negatieve zwangerschapsuitkomsten zoals prematuriteit, dysmaturiteit en kinderen met een laag of zeer laag geboortegewicht (Sanders 1996). Een recent onderzoek heeft aangetoond dat de kans op een kind met een geboortegewicht onder de 2500 gram ook verhoogd is na toediening van anthracyclines, onafhankelijk van bekkenbestraling. Dit effect was echter niet dosisafhankelijk (Green 2009a).

Er zijn echter ook studies die laten zien dat de kans op respectievelijk een dood geboren en een levend geboren kind niet verschillend is tussen overlevenden en controles. Wel blijkt in veel studies het risico op miskramen verhoogd te zijn. Winther et al vonden een 23% hoger risico op miskramen bij

de overlevenden, dat toenam indien radiotherapie onderdeel was van de vroegere behandeling, met name bestraling op de ovaria en uterus (Winther 2008).

Hoewel op theoretische gronden zorg over de kans op genetische schade aan de kiemcellen gerechtvaardigd lijkt, blijkt daar in de praktijk geen sprake van te zijn. In diverse studies van mannelijke en vrouwelijke overlevenden met diverse behandelingsmodaliteiten in hun voorgeschiedenis werd geen verhoogd risico op congenitale of chromosomale afwijkingen of op het krijgen van kanker bij het nageslacht gevonden (Li 1979, Mulvihill 1987, Winther 2004, Winther 2009, Chiarelli 2000, Nagarajan 2005, Sankila 1998).

Conclusie bijwerking/etiologie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een kleine groep vrouwelijke overlevenden van kanker op de kinderleeftijd acute amenorroe ontwikkelt tijdens of kort na de behandeling. Dit wordt onder andere gezien na TBI (Sanders 1996). Craniale radiotherapie kan leiden tot hypogonadotrope amenorroe en met name alkylerende chemotherapie en abdominale bestraling tot hypergonadotrope amenorroe (Chemaitilly 2006, Stillman 1981, Larsen 2003).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op een climacterium praecox verhoogd is bij vrouwelijke overlevenden van kinderkanker na chemotherapie, met name na alkylerende middelen (De Bruin 2008, Sklar 2006, Green 2009a, Lantinga 2006).
Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op een climacterium praecox verhoogd is bij vrouwelijke overlevenden van kinderkanker na abdominale radiotherapie (inclusief TBI) (Chiarelli 1999, Byrne 1992, Sanders 1996, Sklar 2006, Green 2009a, Wallace).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op onvruchtbaarheid en verminderde vruchtbaarheid verhoogd is bij vrouwelijke overlevenden van kinderkanker na hoge dosis hypothalame-hypofysaire bestraling, abdominale/bekkenbestraling en alkylerende middelen (Green 2009b, Byrne 1987, Chiarelli 1999).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op onvruchtbaarheid en verminderde vruchtbaarheid verhoogd is bij vrouwelijke overlevenden van kinderkanker na abdominale/bekkenbestraling en alkylerende middelen (Green 2009b, Byrne 1987, Chiarelli 1999).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat er een verhoogd risico is op een afwijkend beloop van de zwangerschap bij vrouwelijke overlevenden van kinderkanker die een bestraling hebben ondergaan waarbij de uterus in het bestralingsveld lag (Winther 2008, Green 2002).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat er geen verhoogd risico is op congenitale en/of genetische afwijkingen bij het nageslacht van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd (Chiarelli 2000, Li 1979, Mulvihill 1987, Green 1997, Li 1979, Mulvihill 1987, Sankila 1998).

Wat is het beloop in de tijd?

Amenorroe en climacterium praecox

Tijdens chemo- en/of abdominale radiotherapie worden de meest mature follikels in het ovarium vernietigd. Daardoor kan (tijdelijk) ovariële dysfunctie ontstaan met amenorroe. Als de reserve aan

onrijpe follikels voldoende is kan na enige tijd herstel van de ovariële functie optreden met hervatting van de menstruele cyclus (Rahhal 2008, Thibaud 1998, Sarafoglou 1997, Sanders 1988, Sanders 1996). Als dit uitblijft, is er sprake van acuut climacterium praecox, met als gevolg irreversibele infertiliteit. Daarnaast is het mogelijk dat na een oorspronkelijke hervatting van de menstruatie, er op latere leeftijd sprake is van het vervroegd uitblijven van de menstruele cyclus (climacterium praecox). Bij een climacterium praecox zal tevens oestrogeendepletie optreden (zie ook Richtlijn endocrinologie, gonadale dysfunctie).

Wat zijn mogelijke risicofactoren?

Amenorroe en climacterium praecox

Behandeling met alkylerende middelen, procarbazine, maar vooral bestraling op de ovaria (abdominale RT, bekkenbestraling, en TBI) zijn significante risicofactoren voor ovarieel falen en dus voor problemen op het gebied van de vruchtbaarheid. Het risico is voor alle behandelmodaliteiten dosisgerelateerd (Stillman 1981, Larsen 2003, Sklar 2006, Green 2009, Bruin 2008). In het recent gepubliceerde onderzoek van de CCSS had 54% van de overlevenden met een bestralingsdosis van meer dan 10 Gy op het ovarium acute climacterium praecox ontwikkeld (Green 2009). Maar ook hypothalame-hypofysaire bestraling met doses groter dan 30 Gy blijkt een significante risicofactor voor ovarieel falen onder vrouwelijke overlevenden, mogelijk door het veroorzaken van een verminderde secretie van FSH en LH (Green 2009, Hamre 1987, Wallace 2007).

Ook oudere leeftijd bij diagnose of diagnose na menarcheleeftijd is een risicofactor voor het ontwikkelen van ovariële dysfunctie en geeft een verminderde kans op zwangerschap (Sklar 2006, Byrne 1992, Chiarelli 1999, Sanders 1996, Green 2009b). De cumulatieve dosis chemotherapie of radiotherapie die nodig is om irreversibele schade aan te richten neemt af met de leeftijd. Zo is de steriliserende dosis radiotherapie (bij 97.5% van de patiënten) bij de geboorte 20.3 Gy, bij 10 jaar 18.4 Gy, bij 20 jaar 16.5 Gy en bij 30 jaar 14.3 Gy (Wallace 2005). Er zijn weinig tot geen gegevens over steriliserende doses alkylerende middelen bij vrouwen.

Afwijkend beloop zwangerschap

Risicofactoren voor een afwijkend beloop van de zwangerschap, d.w.z. miskraam, doodgeboren kind, prematuriteit of dysmaturiteit zijn craniospinale of craniale radiotherapie, bestraling op een veld waar de uterus in ligt (inclusief TBI) en mogelijk vroegere behandeling met anthracyclines (Green 2004, Winther 2008). Ook hier geldt voor radiotherapie dat het risico toeneemt met een toenemende cumulatieve dosis (Critchley 2002, Critchley 2004, Green 2004).

Conclusie etiologie/risicofactoren

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een hogere dosis bestraling op de ovaria een hoger risico op acuut climacterium praecox geeft (Chemaitilly 2006, Stillman 1981, Larsen 2003, Sanders 1996).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat hogere doses bestraling op de ovaria, hogere doses alkylerende chemotherapie en een behandeling na de menarche een hoger risico geven op een climacterium praecox bij vrouwelijke overlevenden van kanker op de kinderleeftijd (Green 2009a, Wallace 2005, Byrne 1992, Chiarelli 1999, Sanders 1996, Sklar 2006).
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat uteriene bestraling een verhoogd risico geeft op een afwijkend beloop van de zwangerschap (Green 2002, Winther 2008, Sanders 1996).

Is er een adequate methode om vrouwelijke fertiliteitsproblemen op te sporen?

Bij uitblijven van een gewenste zwangerschap of bij vragen omtrent fertiliteit bestaat er een indicatie voor verwijzing naar een gynaecoloog voor uitgebreid fertiliteitsonderzoek. Deze diagnostiek zal hier verder niet worden besproken maar is te vinden op de site van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (www.nvog.nl).

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij overlevenden van kinderkanker of bij andere patiëntengroepen?

Voor infertiliteit t.g.v. climacterium praecox is geen causale behandeling beschikbaar. De enige manier om een zwangerschap tot stand te brengen is m.b.v. eiceldonatie. Hierbij moet echter in overweging worden genomen dat indien de ovariële uitval is veroorzaakt door radiotherapie, mogelijk ook de uterus in het bestralingsveld heeft gelegen, hetgeen de kans op een succesvolle voldragen zwangerschap vermindert. Alternatieve mogelijkheden tot vervullen van de kindervens zijn draagmoederschap en adoptie. In geval van een climacterium praecox moet ook hormoonsuppletie overwogen worden om overgangsgelateerde klachten te voorkomen dan wel te verminderen. Bij subfertiliteit ten gevolge van een verminderde eicelreserve zijn er in principe geen behandelingen die deze problematiek kunnen overbruggen. Het is van belang deze patiënten op de gebruikelijke wijze en wellicht eerder te verwijzen naar de fertiliteitspecialist om overige vruchtbaarheidsbelemmerende factoren tijdig op te sporen. Indien voorhanden, kunnen op deze factoren gerichte behandelingen aangeboden worden. Bij verminderde vruchtbaarheid als gevolg van hypothalame-hypofysaire schade kan een zwangerschap tot stand worden gebracht m.b.v. ovulatie-inductie, evt. gecombineerd met in-vitrofertilisatie. Er zijn geen technieken beschikbaar om de schade aan de uterus, veroorzaakt door RT, te bestrijden. Bij vrouwen bij wie de uterusfunctie ontbreekt, bestaat in principe de mogelijkheid van draagmoederschap als fertiliteitsbehandeling.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Voorlichting

Gezien het verhoogde risico op climacterium praecox en subfertiliteit is de werkgroep van mening dat er binnen de LATER-poli's een belangrijke rol is weggelegd voor voorlichting aan de overlevenden. Hoewel er duidelijke risicofactoren zijn in de vorm van alkyliserende chemotherapie en radiotherapie op de ovaria, is niet duidelijk of overlevenden die behandeld zijn met andere chemotherapie of op jongere leeftijd, helemaal geen risico op ovarieel falen en/of verminderde vruchtbaarheid lopen.

De werkgroep geeft daarom het advies om met alle overlevenden, behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie van of rondom de ovaria, het mogelijke risico op ovarieel falen en verminderde vruchtbaarheid te bespreken. In dit kader kan het van belang zijn de overlevende erop attent te maken dat uitstel van zwangerschappen gezien de verhoogde kans op een climacterium praecox misschien minder gewenst is.

Gezien de kans op een abnormaal beloop van een zwangerschap bij overlevenden die bestraald zijn geweest op hun bekken of uterus is de werkgroep van mening dat de betreffende zwangeren voor obstetrische controles naar een gynaecoloog verwezen moeten worden.

Referenties

- Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Mol BWJ, Habbema JDF, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilisation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;79:1091-1100.
- Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1265-1272.
- Bath LE, Anderson RA, Critchley HOD, Kelnar CJH, Hamisch B, Wallace W. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod* 2001;16:1838-1844.
- Bath LA, Hamish W, Wallace B, Critchley HOD. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *BJOG* 2002;109:107-114.
- Bath LE, Wallace WHB, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, Inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003;18:2368-2374.
- Blatt J. Pregnancy Outcome in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:29-33.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ, Rhee J van, Kuczyk M, Schuppert F, Poliwoda H. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 1994;68:105-110.
- Bramswig JH, Heiermann E, Heimes U. Ovarian function in 63 girls treated for Hodgkin's disease according to the West German DAL-HD-78 and DAL-HD-82 therapy study. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:344.
- Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LFJMM, Dorland M, Blankenstein MA, te Velde ER. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas* 1998;30:205-214.
- Brougham MFH, Wallace WHB. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2005;131:143-155.
- Bruin ML de, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van 't Veer MB, Aleman BM, van Leeuwen FE. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111:101-108.
- Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, Steinhorn SC, Hassinger DD, Austin DF, Bragg K, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Weyer PJ, Wister Meigs J, Teta J, Cook JW, Strong LC. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1315-1321.
- Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DA, Holmes GE, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW, Strong LC, Myers MH. Reproductive Problems and Birth Defects in Survivors of Wilms' Tumor and Their Relatives. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:233-240.
- Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW, Strong LC, Myers MH, Mulvihill JJ. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788-793.
- Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:24-28.
- Byrne J, Fears T, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Nicholson HS, Haupt R, Reaman GH, Meadows AT, Robison LL. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:589-597.
- Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Marilyn Stovall, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrin Metab* 2006; ??
- Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early Menopause and Infertility in Females after Treatment for Childhood Cancer Diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999;150:245-254.
- Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000;11:161-166.

- Critchley HOD, Wallace WHB, Shalet SM, Mamtora H, Higginson J, Anderson DC. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;399-392.
- Critchley HOD, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus- review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil* 2002;5:61-66.
- Critchley HOD, Thomson AB, Wallace WHB. Ovarian and uterine function and reproductive potential. In: *Late Effects of Childhood Cancer*. Wallace WHB and Green D, eds. Oxford University Press, pp 225-238, 2004.
- Green DM, Hall B, Zevon MA. Pregnancy outcome after treatment for acute lymphoblastic leukemia during childhood or adolescence. *Cancer* 1989;64:2335-2339.
- Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy Outcome After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20:2506-2513. (a)
- Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1070-1080. (b).
- Green DM. Pregnancy outcome. In: *Late Effects of Childhood Cancer*. Wallace WHB and Green D, eds. Oxford University Press, pp 257-265, 2004.
- Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009 May 10;27(14):2374-2381. (a)
- Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009 Jun 1;27(16):2677-2685 (b)
- Green DM, Fiorello A, Zevon MA, Hall B, Seigelstein N. Birth defects and childhood cancer in offspring of survivors of childhood cancer. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:379-383.
- Hamre MR, Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, D'Angio GJ, Hammond D. Effect of Radiation on Ovarian Function in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987;5:1759-1765.
- Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer* 1989;43:399-402.
- Hendriks DJ, Mol BJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilisation: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291-301.
- Holmes GE, Holmes FF. Pregnancy outcome of patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;41:1317-1322.
- Kremer J. Verwijzingsbeleid bij ongewenst lang uitblijven van de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:70-72.
- Lambalk CB, Boomsma DM, de Boer L, de Koning CH, Schoute E, Popp-Snyders C, Schoemaker J. Increased levels and pulsatility of Follicle Stimulating Hormone in mothers of hereditary dizygotic twins *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:481-486.
- Lambalk CB. Value of elevated basal-follicle stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up. *Fertil Steril* 2003;79:489-490.
- Lantinga GM, Simons AHM, Kamps WA, Postma A. Imminent ovarian failure in childhood cancer survivors. *Eur J Cancer* 2006;42:1415-1420.
- Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5307-5314. (a)
- Larsen EC, Müller J, Rechnitzer, Schmiegelow K, Andersen AN. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH < 10 IU/l. *Hum Reprod* 2003;18:417-422. (b)
- Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer, Loft A, Müller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:96-102.

- Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blacklock H, Chessells JM, Plowman PN. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol* 1987;67:419-426.
- Li FP, Fine W, Jaffe N, Holmes GE, Holmes FF. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:1193-1197.
- Li FP, Gimbire K, Gelber RD, Sallan SE, Flamant F, Green DM, Heyn RM, Meadows AT. Outcome of Pregnancy in Survivors of Wilms' Tumor. *JAMA* 1987;257:216-219.
- Livesy EA, Brook CGD. Gonadal dysfunction after treatment of intracranial tumours. *Arch Dis Child* 1988;63:495-500.
- Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* 2005;11:69-89.
- Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal Function Following Chemotherapy for Childhood Hodgkin's Disease. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:74-78.
- Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, Yabe H, Kubota C, Yabe M, Kato S. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child* 1999;80:452-454.
- Montfrans JM van, Dorland M, Oosterhuis J, Rekers-Mombarg LTM, van Vugt JMG, Lambalk CB. Increased concentrations of FSH in mothers of children with Down's syndrome. *Lancet* 1999;353:1853-1854.
- Montfrans JM van, Hoek A, van Hooff MH, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000;74:97-103.
- Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, et al. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet* 1987;2:813-817.
- Nagarajan R, Robison L. Pregnancy outcomes in survivors of childhood. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:72-76.
- Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, et al. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:459-466.
- Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Syckle K van, Ganshaw L, Kalmanti M, Tan C, Sklar C. Gonadal Function in Young Patients Successfully Treated for Hodgkin Disease. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:366-372.
- Rahhal SN, Eugster EA. Unexpected recovery of ovarian function many years after bone marrow transplantation. *J Pediatr*. 2008;152:289-290.
- Rooij IAJ van, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LFJMM, de Jong FH, Themmen APN. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-3071.
- Rooij IAJ van, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, de Jong FH, Fauser BJCM, Themmen APN, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertile Steril* 2005;83:979-987.
- Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001;358:271-276.
- Sanders JE, Buchner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED. Ovarian failure following marrow transplantation for aplastic anaemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:813-818.
- Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without busulfan or total body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045-3052.
- Sankila R, Olsen JH, Anderson H, Garwitz S, et al. Risk of cancer among offspring of childhood cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (comment). *N Engl J Med* 1998;338:1339-1344.

- Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr*. 1997;130:210-216.
- Scheffer GJ, Broekmans FJM, Dorland M, Habbema JDF, Looman CWN, te Velde ER. Antral follicle counts transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999;72:845-851.
- Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, Mulder J, Green D, Nicholson HS, Yasui Y, Robison LL. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:890-896.
- Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, Jaffe N, Li FP. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139:62-66.
- Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esp rou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:287-290.
- Thomson AB, Critchley HOD, Kelnar CJH, Wallace WHB. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:311-334.
- Vet A de, Laven JSE, Jong FH de, Themmen APN, Fauser BCJM. Antim llerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357-362.
- Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989a;62:995-998. (a)
- Wallace WHB, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. *Clin Oncol* 1989;1:75-79 (b).
- Wallace WHB, Shalet SM, Tetlow LJ, Morris-Jones PH. Ovarian Function following the Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:333-339.
- Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117-121.
- Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2004;19:1612-1617.
- Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?. *Lancet Oncol* 2005;6:209-218. (a)
- Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age at ovarian failure following radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Biol Phys*. 2005;62:738-744. (b)
- Winther JF, Boice JD Jr, Frederiksen K, Bautz A, Mulvihill JJ, Stovall M, Olsen JH. Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clin Genet*. 2009;75:50-56.
- Winther JF, Boice JD Jr, Svendsen AL, Frederiksen K, Stovall M, Olsen JH. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2008;26:4340-4346.
- Winther JF, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Stovall M, Frederiksen K, Tawn EJ, Olsen JH. Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study. *Am J Hum Genet*. 2004;74:1282-1285.

Methoden

Zoekstrategie

Evidence: Cochrane Library (systematic reviews) en Pubmed
19-11-2007

Aanvullende zoekactie in PubMed in juli 2009 gericht op specifieke onderdelen van deze richtlijn

Werkgroepleden

Vrouwelijke fertiliteit

Dr. E. Dulmen-den Broeder

Dr. C.B. Lambalk

Prof. dr. F.E. van Leeuwen
Dr. C. van den Bos
In samenwerking met
Drs. E. Sieswerda
Dr. A. Postma
Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Mannelijke fertiliteit

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

De cellen van het kiemepitheel, waar de spermatogenese plaatsvindt, hebben de hoogste mitotische en meiotische index en zijn zeer gevoelig voor de toxische effecten van chemotherapie. Beschadiging van de stamcel/spermatogoniaal laag door cytostatica en/of radiotherapie veroorzaakt irreversibele azoöspermie, of (gedeeltelijk reversibele) verminderde spermatogenese. De spermatogenese staat onder invloed van follikelstimulerend hormoon (FSH) uit de hypofyse; dit werkt via het hypothalamische gonadotropin releasing hormoon (GnRH) in op de cellen van de tubuli seminiferi en de Sertolicellen. Feedback vindt plaats via beïnvloeding van FSH door het in de tubuli seminiferi geproduceerde Inhibine-B. De testosteronproductie, die plaatsvindt in de Leydigcellen, wordt gereguleerd door het luteïniserend hormoon (LH) uit de hypofyse. De Leydigcellen zijn minder gevoelig voor toxische invloeden van chemotherapie en bestraling dan het kiemepitheel en uitval vindt dan ook pas plaats na hogere doseringen. Voor bespreking van de effecten van testosterontekort wordt verwezen naar het hoofdstuk over gonadale late effecten van kankerbehandeling. In dit hoofdstuk beperken wij ons tot de bespreking van het onderzoek naar verminderde spermatogenese.

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van fertiliteitsstoornissen bij mannen na de behandeling van kinderkanker?

De WHO-definitie van infertiliteit luidt: het onvermogen om na een jaar onbeschermde op conceptie gerichte coïtus tot zwangerschap te komen. In Nederland komt dit voor bij één op de 6 paren (www.nvog.nl).

Het risico op mannelijke fertiliteitsstoornissen na chemotherapie is sterk afhankelijk van de gebruikte middelen en de doseringen. Het hoogste percentage mannen met irreversibele azoöspermie wordt gezien na behandeling met alkylerende middelen, en in het bijzonder na MOPP-kuren (Spitz 1948). Waring vond dat na behandeling met 3 MOPP-kuren 50% van de hiermee behandelde mannen steriel was en na 6 kuren 100% (Waring 2000). Meistrich identificeerde een kritische cumulatieve dosis voor cyclofosfamide van 7500 mg/m². Hij vond dat bij doseringen lager dan 7500 mg/m² herstel van spermatogenese optrad bij 70% van de behandelde mannen, bij hogere dosering slechts bij 10%. (Meistrich 1992). Voor bestraling geldt dat tijdelijke azoöspermie optreedt na doseringen tot 2 Gy, waarna geleidelijk herstel te verwachten is. Na 2-3 Gy duurt het herstel langer en kan soms jaren op zich laten wachten of treedt in het geheel niet op (Ash 1980).

Wat zijn de mogelijke risicofactoren?

Chirurgie

Verwijdering van testes zal op jonge leeftijd tot volledig uitblijven van normale (geslachtelijke) ontwikkeling leiden. Indien ingreep rond puberteit plaatsvindt dan zal volledige impotentie intreden.

Radiotherapie

Na een dosis lager dan 1.2 Gy is nog volledig herstel van de spermatogenese mogelijk, eventueel na maanden tot jaren. Hogere doses leiden tot permanente azoöspermie. De Leydigcellen zijn minder kwetsbaar: de testosteronspiegel zal pas dalen na doses van 20 Gy. Indien de testes in de loop van de behandeling met een hogere dosis bestraald worden zal dat vrijwel zeker leiden tot uitval van sperma- en testosteronproductie en ontregeling van de hypofyse-gonadenas, met als gevolg hoge FSH- en LH-waarden. De testes blijven klein, de puberteitsontwikkeling en de groei blijven achter en al vroeg kunnen zich de gevolgen voor de botmineralisatie openbaren. Niet alleen bestraling op de testes echter, ook radiotherapie op de schedel en het spinale traject kan de gonadale functie uitschakelen.

Chemotherapie

Tal van cytostatica die voor de behandeling bij kinderen gebruikt worden kunnen de semenproductie aantasten. De testosteronproductie in de Leydigcellen zal minder snel afnemen, zodat de ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken en de puberteit vrijwel normaal kunnen plaatsvinden. Behalve het type cytostaticum (alkylerende middelen, antimetaboliëten, platinaderivaten, procarbazine bijv.) zijn ook de cumulatieve dosis ervan en een eventuele combinatie van middelen van belang.

Wat is het beloop in de tijd?

Azoöspermie ten gevolge van combinatiechemotherapie kan na jaren herstellen tot oligo- en zelfs normospermie.

Na een eenmalige bestraling op de testes van 1 Gy treedt tijdelijke azoöspermie op met een volledig herstel 9-18 maanden later. Na een bestraling van 2-3 Gy duurt het herstel 30 maanden en na 4 Gy 5 jaar of langer (Clifton 1983, Rowley 1974).

De azoöspermie die kan optreden aansluitend aan chemotherapie, kan in de periode daarna herstel vertonen; in hoeverre dit gebeurt en hoe lang de herstelperiode is – periodes tot 5 jaar zijn beschreven – is sterk afhankelijk van de gebruikte cytostatica en de doses (Howell 2001).

Conclusie etiologie, prognose

Niveau 2	Het is aannemelijk dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met chemotherapie, met name alkylerende middelen, en radiotherapie een verhoogd risico hebben op mannelijke fertilitiestoornissen en dat een hogere chemotherapie- en bestralingsdosis een hoger risico geeft op deze afwijkingen (Ash 1980, Spitz 1948, Waring 2000).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij azoöspermie ten gevolge van chemotherapie en radiotherapie herstel op kan treden (Clifton 1983, Howell 2001, Rowley).

Is er een adequate methode om mannelijke infertiliteit op te sporen?

- *Gerichte anamnese*
- *Lichamelijk onderzoek*: habitus, secundaire geslachtskenmerken, testisgrootte, ontwikkeling genitaliën, aanwezigheid van liesbreuk of varicocèle
- *Hormonaal onderzoek*: testosterongehalte, LH, FSH, Inhibine-B
 - Testosterongehalte wordt vaak gezien als de belangrijkste hormonale parameter voor falende testisfunctie. De productie in de Leydigcellen blijft echter vaak (grotendeels) intact. De combinatie van laag testosteron, verhoogd LH en kleine testes is echter een sterke aanwijzing voor verminderde fertilititeit.
 - FSH is een gevoelige hormonale indicator van schade aan spermatogenese. Stijging wordt veroorzaakt door daling van Inhibine-B, geproduceerd door de Sertolicellen. Inhibine-B: een te laag niveau van dit peptidehormoon is een eerste aanwijzing voor stoornis in de spermatogenese. Onderzoek bij normale mannen heeft bij ca. 10% een te laag Inhibine-B laten zien. Bij twee derde van de mannelijke overlevenden na behandeling wegens maligniteit in de kinderjaren werd echter een verlaagd Inhibine-B gevonden. Echter de voorspellende waarde van deze parameters voor infertiliteit is niet optimaal.
- *Sperma-analyse*: volume, aantal spermatozoën, beweeglijkheid ervan en morfologie.
Normaal: volume 2 ml of meer, >20 miljoen spermatozoën per ml ejaculaat, beweeglijkheid >50%, morfologie >30% normaal

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat wanneer een overlevende meer informatie wil hebben over zijn kans op vruchtbaarheid sperma-analyse de aangewezen diagnostiek is.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de diagnostische waarde/voorspellende waarde van testosteron, LH, FSH en Inhibine lager is dan die van sperma-analyse. Daarom adviseert de werkgroep om deze parameters niet te standaard te testen bij overlevenden van kinderkanker.

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er verminderde fertiliteit wordt gevonden bij overlevenden van kinderkanker of bij andere patiëntengroepen?

- Voor afwezige spermatogenese: geen; eventueel overleg met androloog/gynaecoloog over testispunctie en ICSI of kunstmatige inseminatie met donorzaad (KID)
- Verminderde spermatogenese: overleg met androloog/gynaecoloog over ICSI/IVF
- Verminderde testosteronproductie, onvermogen tot erectie/ejaculatie, vervroegde veroudering, stoornissen botmineralisatie: overleg met androloog/endocrinoloog over eventuele testosteronsuppletie

Conclusie therapie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bij azoöspermie/hypospermie EN kindervens er een verwijzing naar een fertiliteitscentrum moet plaatsvinden.
-----------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat aanvullend bloedonderzoek nog te weinig uitsluitend geeft over de kans op fertiliteit. Daarom is de aanbeveling dat er geen standaardbloedonderzoek wordt verricht bij overlevenden van kinderkanker. Tot nu toe is semenonderzoek de gouden standaard voor het beoordelen van fertiliteit bij mannen. De werkgroep is dan ook van mening dat semenonderzoek verricht dient te worden als de overlevende van kinderkanker daar naar vraagt.

Referenties

- Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980;53:271-278.
- Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl* 1983;6:387-392.
- Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, et al. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination therapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70:2703-2712.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effects of grade ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59:665-678.
- Spitz S. The histological effects of nitrogen mustard on human tumors and tissues. *Cancer* 1948;1:383-398.
- Thomson AB, Wallace WHB, Sklar C. Testicular function. In: Wallace WHB, Green D (eds): *Late Effects of Childhood Cancer*, Oxford University Press (2004), New York, pp 239-256.
- Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Human Reproduction Update* 2001;7:363-369.

Waring AB, Wallace WHB. Subfertility following treatment for childhood cancer, Hosp Med 2000;61:550-557.

Methoden

Zoekstrategie

Geen systematische Pubmed search

Datum van samenvatting van literatuur op basis van bovenstaande boeken en bestaande richtlijnen: laatste update tekst augustus 2009

Werkgroepleden

Mannelijke fertiliteit

Dr. F. Hakvoort-Cammel (voorzitter tot 2007)

Dr. C. van den Bos

Dr. G. van der Linden

In 2009 is de tekst aangevuld door dr. J. Groot Loonen.

Redactie: dr. L. Kremer, drs. R. Mulder, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Longen

Opmerking vooraf

Door de werkgroep is de eerste versie ontwikkeld. In de knelpuntenanalyse kwam de volgende vraagstelling naar voren: Wat is het beloop in de tijd van de longfunctieafwijkingen bij overlevenden van kinderkanker? Delen van de evidencesamenvatting zijn in dit document verwerkt. Voor de evidencesamenvatting zie Bijlagen Longen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Het onderzoek in het kader van de LATER-patiëntenzorg richt zich op het opsporen van pulmonale late effecten waarvoor weliswaar geen causale, maar wel symptomatische behandelingsopties zijn, en waarvoor bovendien aanbevelingen in de preventieve sfeer bestaan waarvan de effectiviteit in vergelijkbare patiëntengroepen (met gestoorde longfunctie) bewezen is. Klinische en subklinische pulmonale late effecten bestaan uit recidiverende respiratoire infecties, chronisch hoesten, obstructieve en/of restrictieve longfunctie(LF)stoornissen en diffusiestoornissen.

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van longschade na de behandeling van kinderkanker?

Recidiverende respiratoire infecties en chronisch hoesten

De prevalentie hiervan is laag, varieert van <1% 5 jaar na diagnose tot 5-15% 25 jaar na diagnose en is afhankelijk van de gegeven behandelmodaliteit, waarbij bestraling op de long het hoogste risico geeft, maar ook klachten kunnen ontstaan na chemotherapie zonder bekende pulmotoxische cytostatica (Mertens 2002).

Longfunctie(LF)stoornissen

De prevalentie van longfibrose, aanleiding gevend tot een restrictieve en meestal ook diffusiestoornis, wordt geschat op <1% 5 jaar na diagnose, en 0.5-5.5% 25 jaar na diagnose en is afhankelijk van de oncologische voorgeschiedenis, waarbij in de groep die bestraling op de longen gehad heeft het risico het grootst is, maar ook patiënten die noch radiotherapie noch bekend pulmotoxische chemotherapie kregen een licht verhoogd risico hebben (Mertens 2002). Er zijn geen data te vinden over hoe deze prevalentie zich verhoudt tot die in de □normale gezonde□ populatie. 25 jaar na diagnose is 8-22% van de overlevenden symptomatisch, zich uitend in een verminderde inspanningstolerantie (Mertens 2002). Hierbij moet worden opgemerkt dat deze data berusten op zelfrapportage m.b.v. vragenlijsten. Dit zijn geen objectieve gegevens en bovendien zijn niet-pulmonale oorzaken van de verminderde inspanningstolerantie daarmee niet geheel uitgesloten.

In de verschillende geïnccludeerde studies worden na een follow-up van gemiddeld minstens 10 jaar bij 9-38% obstructieve longafwijkingen vastgesteld en bij 10-28% restrictieve longafwijkingen (Hoffmeister 2006, Leung 2007, Greenfield 2006). Een gestoorde diffusiecapaciteit werd gevonden in 20% tot >50% van de patiënten (Leung 2007, Fulgoni 1999). Overigens gaan de meeste longfunctiestoornissen niet gepaard met door de patiënt gerapporteerde symptomen (Lackner 2000, Nysom 1996, Savani 2006).

Conclusie etiologie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat longfunctiestoornissen regelmatig voorkomen bij overlevenden van kinderkanker. De prevalentiecijfers lopen uiteen van 9-38% (obstructieve), 10-28% (restrictieve) en 20 tot >50% (diffusiestoornissen) (Hoffmeister 2006, Leung 2007, Greenfield 2006, Fulgoni 1999).
-----------------	--

Wat zijn de risicofactoren voor pulmonale schade na behandeling voor kinderkanker?

Chemotherapie

Bleomycine. Bleomycinetoxiciteit wordt voornamelijk besproken in urologische (Einhornkuren: cisplatin, bleomycine, vinblastine) en anesthesiologische literatuur en betreft derhalve voornamelijk volwassenen, bovendien is er weinig recente literatuur te vinden. De totale cumulatieve dosis (TCD) voor bleomycine zoals in literatuur over volwassenen gehanteerd wordt (400 U) is voor kinderen niet aan de orde: de meeste protocollen hanteren max. 120-180 mg/m². In een aantal studies wordt een verminderde diffusiecapaciteit (DLCO) na bleomycine gevonden (Eigen 1985, Kuijten 1991). Kuijten et al vinden bij 18/25 kinderen behandeld met o.a. bleomycine een daling van de DLCO en bij 8/18 kinderen die tot een jaar na staken van de therapie werden gevolgd, herstelde de longfunctie niet volledig. Als risicofactoren voor pulmotoxiciteit van bleomycine worden in de literatuur gemeld (Mathes 1995): 1. Renale insufficiëntie met een creatinineclearance <35ml/min, 2. cumulatieve dosis >450 U, 3. radiotherapie van de thorax eerder of tegelijkertijd, 4. gecombineerde chemotherapie, m.n. met cyclofosfamide, terwijl cisplatin nierschade kan geven en aldus de pulmonale schade kan versterken vanwege de trage klaring van bleomycine. Er zijn onvoldoende data voorhanden om te concluderen dat bleomycine in een lage cumulatieve dosis pulmotoxisch is. In een bijlage bij dit protocol wordt apart aandacht besteed aan zuurstofgebruik door mensen die in het verleden met bleomycine behandeld zijn.

Busulfan. Het verkrijgen van informatie uit de literatuur over een eventuele dosis-pulmotoxiciteits relatie wordt bemoeilijkt doordat busulfan zelden of nooit alleen gegeven wordt, maar meestal in de conditionering voor HSCT samen met cyclofosfamide of samen met melfalan als hoge dosis chemotherapie. In de publicaties over busulfanpulmotoxiciteit wordt zelden iets over de dosis gezegd, die echter bij HSCT min of meer standaard is (320-480 mg/m²). Concluderend zijn er onvoldoende data dat een lage dosis busulfan, zover die al gegeven wordt, wel of niet pulmotoxisch is (Mertens 2002, Marras 2004, Bruno 2004, Oakhill 1981, Schaller 1983).

Nitrosurea-derivaten (BCNU, CCNU). Nitrosurea-derivaten zijn potentieel pulmotoxisch, hetgeen met name beschreven is voor carmustine (BCNU). Het betreft dan met name een "early-onset" fibrose en alveolitis (1%), late onset fibrose en na HSCT fibrose bij 40% van de patiënten binnen 2 jaar. Hoewel in het chemotherapiehandboek een mogelijke relatie tussen pulmotoxiciteit en BCNU cumulatieve dosis wordt gesuggereerd, is er geen literatuur te vinden die dit ondersteunt. De literatuur over pulmonale toxiciteit van lomustine (CCNU) is zeer schaars. Productinformatie via Micromedex geeft aan dat een cumulatieve (cum) dosis >1000 mg/m² tot longschade kan leiden. Er wordt verwezen naar het handboek van Skeel, waarbij de originele data ontbreken. Er zijn wel 3 case reports over fibrose na CCNU (cum doses 600, 1000 en 2700 mg/m²) optredend na 6 maanden tot 15 jaar. CCNU wordt op kinderleeftijd vooral gegeven bij hersentumoren en het gebruik neemt toe. In een studie over de invloed van craniospinale radiotherapie wordt bij 15 patiënten die CCNU (220-800, mediaan 650 mg/m²) ontvingen geen additionele pulmotoxiciteit gezien van CCNU, maar was de mediane follow-upduur slechts 20 maanden. Concluderend kan noch voor BCNU noch voor CCNU een duidelijke dosis-pulmotoxiciteitsrelatie worden vastgesteld en zal dus elke patiënt die een van beide middelen gehad heeft onafhankelijk van de dosis gescreend worden voor pulmonale toxiciteit (Skeel 1991, Vats 1982, Dent 1982, Tucci 1986, O'Driscoll 1990, O'Driscoll 1995, Jakacki 1995).

Cyclofosfamide en melfalan. In de literatuur wordt vooral melding gemaakt van interstitiële pneumonie en longfibrose als cyclofosfamide in het kader van de conditionering voor BMT gegeven is en dat is vrijwel altijd in combinatie met andere pulmo noxen (busulfan, TBI). Ook over pulmotoxiciteit van melfalan zijn weinig data en ook hier wordt het interpreteren van de data bemoeilijkt doordat melfalan zelden alleen, maar meestal in combinatie met andere pulmotoxische medicatie (BCNU, Bu, Cy) wordt gegeven. Concluderend is er geen evidence dat cyclofosfamide of melfalan op zichzelf longschade kan veroorzaken en is screening op pulmotoxiciteit na behandeling met deze cytostatica dus niet geïndiceerd. Wel vindt de pulmo-taakgroep van LATER dat er erg weinig data zijn en denkt zij dat een wetenschappelijk onderzoek naar de longfunctie bij patiënten die geen andere pulmotoxische modaliteit gehad hebben dan of cyclofosfamide of melfalan onze kennis hierover kan vergroten (Hakkinen 1982, Kharasch 1996, Klein 1983, Malik 1996, Mark 1978, Nysom 1998, Patel 1976, Patel 1990, Rosenow 1995, Rossi 2000, Segura, 2001, Akasheh 2000, Buxhofer-Ausch 2004, Salloum 1998, Gandola 1990).

Radiotherapie

Er is veel literatuur over longschade na bestraling, zowel lokaal (bv. long, mediastinaal, spinaal) als in het kader van TAI/TBI. Dat rechtvaardigt screening van alle patiënten die radiotherapie van de thorax(organen) hebben ondergaan (Mertens 2002, Marras 2002, Fanfulla 1997, Frisk 2004, Marras 2004, Bruno 2004, Nysom 1996, Cerveri 1999, Wieringa 2005, Neve 1999, Jakacki 1995).

Chirurgie van de longen/thoraxskelet

Hoewel hiernaar geen literatuuronderzoek werd gedaan zijn op pathofysiologische gronden na operatief ingrijpen in de longen of het thoraxskelet meer of minder ernstige restrictieve longfunctiestoornissen te verwachten die een screening rechtvaardigen (Wazeka 2004).

Hemopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

Ten aanzien van overlevenden na hemopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) geldt dat de prevalentie van LF-stoornissen aanzienlijk hoger is, terwijl de follow-upduur in de meeste studies max. 10 jaar bedraagt. De gevonden prevalenties 5-10 jaar na HSCT voor een obstructieve stoornis variëren van 0-6%, voor restrictie 10-35% en voor diffusie (meestal samengaan met een restrictieve stoornis) 35-80% (Marras 2002, 2004, Fanfulla 1997, Frisk 2004, Bruno 2004, Nysom 1996, 1998, Cerveri 1999, Wieringa 2005). Hoewel in een aantal studies TBI als belangrijkste risicofactor beschouwd wordt (Marras 2002, Frisk 2004), wordt in andere studies busulfan als belangrijkste risicofactor beschouwd (Bruno 2004) en is een analyse van risicofactoren in het algemeen moeilijk omdat de conditioneringsschema's vrijwel altijd een combinatie van meerdere pulmotoxische modaliteiten bevatten (Bu, Cy of TBI, Cy al dan niet met andere chemotherapie zoals Mel) en er een verschil in voorbehandeling is (bijv. géén bij immuundeficiënties versus langdurig intensieve chemotherapie bij recidieve leukemie) tussen de onderzochte overlevenden. De meeste studies laten een verslechtering van de LF zien in de eerste 1-2 jaar post-HSCT met een verbetering nadien, maar meestal geen volledige normalisatie van de voor lengte en geslacht gecorrigeerde longfunctie (Marras 2002, 2004, Fanfulla 1997, Frisk 2004, Bruno 2004, Nysom 1996, Cerveri 1999, Wieringa 2005). Het beloop op langere termijn is echter onbekend. De gevonden afwijkingen zijn vaak subklinisch, maar kunnen wellicht op oudere leeftijd met opnieuw verslechtering door veroudering klinisch worden. Obstructieve stoornissen na HSCT worden vooral gezien in het kader van bronchiolitis obliterans (BO)/chronische graft versus host disease (GvHD), treden altijd binnen 5 jaar na HSCT op, zijn symptomatisch en doorgaans ernstig (Marras 2002, 2004, Fanfulla 1997, Frisk 2004, Bruno 2004, Nysom 1996, Cerveri 1999, Wieringa 2005). Na BO kunnen pulmonale restafwijkingen blijven bestaan, maar deze patiënten zijn al onder controle van een transplantatiearts/longarts.

Conclusie etiologie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kans op restrictieve longfunctiestoornissen verhoogd is na behandeling met TBI, BCNU en busulfan. Obstructieve stoornissen worden gezien bij chronische GVHD en na behandeling met bleomycine cyclofosfamide en thoraxbestraling (Hoffmeister 2006, Mertens 2002, Savani 2006).
-----------------	---

Wat is het beloop van longfunctiestoornissen in de tijd?

Het beloop in de tijd toont een toename van zowel asymptomatische als symptomatische LF-stoornissen (Mertens et al). In een Nederlandse studie bij volwassenen vermeldde Van Barneveld et al. dat bij patiënten die de eerste fase van bleomycine geïnduceerde longafwijkingen overleven ook de longfunctie geheel herstelt.

Savani et al rapporteerden een verslechtering in de longfunctie (obstructieve en restrictieve component) onmiddellijk na (conditionering voor) BMT bij hematologische patiënten, maar een verslechtering in de diffusiecapaciteit werd pas na 1 jaar gezien. Hoewel andere studies met name in het eerste jaar een afname in de longfunctie laten zien wordt door Savani een afname in longfunctie waargenomen tot 6 jaar na BMT (Savani 2006). Karasch et al vonden een verslechtering in de longfunctie (inclusief diffusiecapaciteit) van met chemotherapie behandelde patiënten met osteosarcoom 8-12 maanden na diagnose, gevolgd door een gedeeltelijk herstel in de periode tussen 1 en 10 jaar na diagnose (Karasch 1996). Ook Nysom et al rapporteerden een gedeeltelijk herstel bij

overlevenden van leukemie/lymfoom na een verslechtering in het eerste jaar na beenmergtransplantatie, maar deze studie had te kampen met grote uitval (Nysom 1996).

Conclusie prognose

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat longfunctiestoornissen bij kinderen behandeld voor kanker in de eerste jaren na de behandeling gedeeltelijk kunnen herstellen, maar dat een verdere afname in de longfunctie tot 6 jaar na de behandeling mogelijk is (Savani 2006, Karasch 1996, Nysom 1996).
-----------------	---

Is er een adequate methode om longschade op te sporen?

Recidiverende respiratoire infecties en chronisch hoesten zijn symptomatisch en worden dus

gescreend middels anamnese en lichamelijk onderzoek.

Longfunctiestoornissen worden opgespoord middels een longfunctieonderzoek: flow-volume curve of meting van volumina (FVC met FV-curve of TLC met lichaamsplethysmografie) diffusiecapaciteit.

Volstaan kan worden t.a.v. restrictieve afwijkingen met het bepalen van de FVC, maar als deze afwijkend is (<75% van voorspeld) moet ook een TLC worden bepaald. Aanvullend onderzoek middels bijv. X-thorax of CT-scan is niet geïndiceerd, tenzij in overleg met een (kinder)longarts.

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat longfunctieonderzoek het diagnostisch instrument is om longschade bij overlevenden van kinderkanker aan te tonen. Thoraxfoto of CT-scan is in principe niet geïndiceerd.
-----------------	---

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of mogelijk bij andere patiëntengroepen?

Voor de genoemde pulmonale late effecten is er geen behandeling (behalve uiteraard zo nodig symptomatisch), maar zijn er wel aanbevelingen in de preventieve sfeer (om verdere verslechtering te voorkomen) die een screening op subklinische afwijkingen rechtvaardigen.

De werkgroep pulmotoxiciteit adviseert de genoemde preventieve maatregelen als de longfunctie afwijkend is. De longfunctie wordt als afwijkend beschouwd als de FEV1%FVC (geforceerd uitgeblazen volume in 1 seconde (FEV1) als % van het totaal geforceerd uitgeblazen volume (FVC)) <75% van voorspeld is en/of TLC (totale longcapaciteit) <75% van voorspeld is en/of TLCoc/VA (diffusiecapaciteit van CO gecorrigeerd voor Hb en alveolair volume) <75% van voorspeld is. Ook een afname van een van deze parameters van >20% van de uitgangswaarde wordt als afwijkend beschouwd. Preventieve maatregelen zijn: advies niet roken, influenzavaccinatie (Couch 2000), bij symptomen ook follow-up door longarts, beroepskeuzeadvies (toxische stoffen vermijden).

Conclusie therapie

Niveau 4	De mening van deskundigen is dat bij longfunctievermindering preventieve maatregelen aangewezen zijn, zoals advies niet roken, influenzavaccinatie, bij symptomen follow-up door longarts en beroepskeuzeadvies.
-----------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat na pulmotoxische therapie 5 jaar en 10 jaar later een longfunctie verricht dient te worden. Ondanks dat er onvoldoende data voorhanden zijn om te concluderen dat bleomycine of busulfan in een lage cumulatieve dosis pulmotoxisch is, adviseert de werkgroep ook deze groep overlevenden te controleren (no evidence of effect is niet hetzelfde als evidence of no effect).

De Sectie Kinderlongziekten (SKL) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde geeft ter overweging om bij survivors met mogelijke pulmotoxische therapie een CT scan te maken om vroegtijdige afwijkingen op te sporen. Dit zou een sensitievere methode zijn voor vroegtijdige detectie van longafwijkingen dan de longfunctie. Daarnaast pleit de SKL er voor de uitslagen van longfunctie weer te geven in z-scores. Bij de eerstvolgende revisie van deze richtlijn in 2010-2011 zal de beschikbare evidence voor deze suggesties worden geanalyseerd en zal zo nodig de onderhavige richtlijn worden aangepast.

Zuurstof(O₂)toediening na bleomycine therapie

In de werkgroep is gesproken over de bestaande praktijk om na bleomycine de noodzaak tot het toedienen van O₂ maximaal 30% te geven i.v.m. het risico op het acuut ontstaan van longfibrose. Literatuuronderzoek heeft het volgende opgeleverd: Sinds de eerste publicatie van Goldiner et al over de risico's van hoge concentraties zuurstof na toediening van bleomycine, waarbij 5 patiënten die zuurstof in een concentratie van >40% kregen, allen 3-5 dagen na OK zijn overleden, is voorzichtigheid betracht bij deze patiënten (Goldiner 1978). Goldiner en Schweizer publiceerden in 1979 een artikel waarin zij een ARDS-beeld beschreven bij patiënten die 12 maanden voor anesthesie bleomycine hadden gekregen; de problemen bleven uit bij gebruik van 25% O₂ (Goldiner 1979). In het algemeen wordt sindsdien aangeraden een O₂-concentratie $\geq 30\%$ te vermijden om te voorkomen dat in eerder aan bleomycine blootgestelde longen een fatale ARDS zou kunnen ontstaan. Het is niet duidelijk hoe lang de periode moet zijn waarvoor deze waarschuwing geldt. Eigen en collega's benadrukken in 1985 n.a.v. een case report van een fatale pulmonale fibrose bij een driejarig jongetje om na bleomycine een O₂-concentratie van bij voorkeur <25 %, maar nooit >40% toe te dienen (Eigen 1985). In diermodellen versterkt blootstelling aan hoge doses O₂ kort na toedienen van bleomycine de pulmonale toxiciteit. Andere studies lijken de synergie van bleomycine en toxiciteit van hoge concentraties O₂ niet te bevestigen wanneer een langere periode verstreken is (Kuijten 1991). Volgens Mathes moet de anesthesioloog met een aantal mogelijke risicofactoren rekening houden: 1. pulmonale restlaesie van vroegere bleomycinetoediening; 2. renale insufficiëntie met een creatinine clearance <35 ml/min; 3. bleomycinedosis >450 U (Mathes 1995). Bovendien zijn een leeftijd >70 jaar, radiotherapie van de thorax eerder of tegelijkertijd en gecombineerde chemotherapie extra risicofactoren voor het ontwikkelen van pulmonale toxiciteit t.g.v. bleomycine. Mathes noemde in 1995 de combinatie van O₂ >30% en bleomycine nog altijd een controversieel punt. Een andere potentiële risicofactor: de genetische predispositie voor pulmonale toxiciteit na bleomycine na hogere doses O₂ – niet geverifieerd overigens – wordt aangehaald, als verklaring voor ernstige longproblemen na een lage dosis bleomycine (50 U) terwijl anderen na >700 U geen problemen ontwikkelen. Mathes verbindt twee risicofactoren aan toedienen van O₂ >30 % en bleomycine geïnduceerde pulmonale schade: 1. bewijs van reeds bestaande pulmonale schade t.g.v. bleomycine en 2. toedienen van bleomycine 1-2 maanden tevoren. Renale insufficiëntie met een creatinine clearance <35ml/min en bleomycinedosis >450 U noemt hij risicofactoren die op zichzelf al een risico geven bij toedienen van O₂. Zijn conclusies luiden derhalve dat patiënten die bleomycine hebben gekregen en verder geen risicofactoren hebben een minimumrisico lijken te hebben op pulmonale problematiek na hogere concentraties O₂. Donat en Levy concludeerden in 1998 bij volwassen patiënten dat O₂ >24% geen significante onafhankelijke factor is voor pulmonale schade (Donat 1998). In plaats daarvan bleek een conservatief vochtbeleid van groot belang. Zij bevelen een preoperatieve routine aan door alle patiënten die ooit bleomycine kregen at risk voor postoperatieve longproblemen te beschouwen en te onderwerpen aan een uitgebreid screeningsprogramma, als longfunctietest en thoraxfoto. Op deze

wijze proberen zij diegenen te selecteren die een groter risico lopen, bij wie een profylactische corticosteroidtoediening wordt overwogen. Durante operationem wordt ook door hen de laagst mogelijke O₂-concentratie aanbevolen voor een adequate oxygenatie. In 2003 is er nog een bijdrage uit Utrecht (Huls 2003), waarin het advies uitgaat niet te gaan diepzeeduiken (scuba diving) na voorafgaande behandeling met bleomycine. De duur van het risico op pulmonale problemen na bleomycine wordt ook daar als onbekend gekenschetst. Anderen zijn van mening dat dit advies uitsluitend moet gelden voor patiënten die tijdens of kort na behandeling met bleomycine klinische symptomen van longfunctievermindering hadden (De Wit 2007). Concluderend mag men stellen dat de recente literatuur voornamelijk volwassenen betreft; dat men geen absolute uitspraak durft/kan doen over de duur van het risico op pulmonale problemen bij O₂-toediening na bleomycine; dat het absolute advies om slechts 30% of minder O₂ te gebruiken bij anesthesie mogelijk genuanceerd kan worden, in die zin dat bij een bleomycine TCD <400 U, een goede nierfunctie, jongere leeftijd, geen radiotherapie op thorax en een verstreken tijd tussen bleomycine en het anesthesiemoment >1 jaar de kans op problemen klein is. Ook na carmustine is het ontstaan van longfibrose na O₂-toediening beschreven (O'Driscoll 1990).

Referenties

- Akasheh MS, Freytes CO, Vesole DH. Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1107-1109.
- Bruno B, Souillet G, Bertrand Y, Werck-Gallois MC, So SA, Bellon G. Effects of allogeneic bone marrow transplantation on pulmonary function in 80 children in a single paediatric centre. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(2):143-147.
- Buxhofer-Ausch V, Ruckser R, Kier P, et al. A rare case of interstitial pneumonitis after tandem high-dose melphalan conditioning and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2004;73:143-146.
- Cerveri I, Zoia MC, Fulgoni P, et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. *Thorax* 1999;54(2):131-135.
- Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(5):429-435.
- Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *NEJM* 2000;343:1778-1787.
- Dent RG. Fatal pulmonary toxic effects of lomustine. *Thorax* 1982;37:627-629.
- Donat SM, Levy DA. Bleomycin associated pulmonary toxicity: is perioperative oxygen restriction necessary? *J Urol* 1998;160:1347-1352.
- Eigen H, Wyszomierski D. Bleomycin lung injury in children. *Am J Ped Hemat/Oncol* 1985;7:71-78.
- Fanfulla F, Locatelli F, Zoia MC, et al. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. *Eur Respir J* 1997;10(10):2301-2306.
- Frisk P, Arvidson J, Bratteby LE, Hedenstrom H, Lonnerholm G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(6):645-650.
- Fulgoni P, Zoia MC, Corsici A, et al. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Chest* 1999;116:1163-1167.
- Gandola L, Siena S, Bregni M, et al. Prospective evaluation of pulmonary function in cancer patients treated with total body irradiation, high-dose melphalan, and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:743-749.
- Gibson PG, Bryant DH, Morgan GW, et al. Radiation-induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis? *Ann Intern Med* 1988;109(4):288-291.
- Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E, et al. Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1978;1:1664-1667.
- Goldiner PL, Schweizer O. The hazards of anesthesia and surgery in bleomycin-treated patients. *Semin Oncol* 1979;6:121-124.
- Greenfield DM, Wright J, Brown JE, et al. High incidence of late effects found in Hodgkin's lymphoma survivors, following recall for breast cancer screening. *Br J Cancer* 2006;94:469-472.

- Hakkinen PJ, Whiteley JW, Witschi HR. Hyperoxia, but not thoracic X-irradiation, potentiates bleomycin- and cyclophosphamide-induced lung damage in mice. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:281-285.
- Hoffmeister PA, Madtes DK, Storer BE, Sanders JE. Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:594-606.
- Huls G, ten Bokkel Huinink D. Bleomycin and scuba diving: to dive or not to dive? *Neth J Med* 2003;61: 50-53.
- Jakacki RI, Schramm CM, Donahue BR, Haas F, Allen JC. Restrictive lung disease following treatment for malignant brain tumors: a potential late effect of craniospinal irradiation. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1478-1485.
- Jenney ME, Faragher EB, Jones PH, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1995;24(4):222-230.
- Kaplan EB, Wodell RA, Wilmott RW, Leifer B, Lesser ML, August CS. Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(4):613-621.
- Kharasch VS, Lipsitz S, Santis W, Hallowell JA, Goorin A. Long-term pulmonary toxicity of multiagent chemotherapy including bleomycin and cyclophosphamide in osteosarcoma survivors. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:85-91.
- Klein DS, Wilds PR. Pulmonary toxicity of antineoplastic agents: anaesthetic and postoperative implications. *Can Anaesth Soc J* 1983;30:399-405.
- Kuijten RR, Voute A, van Nierop JC, van Leeuwen EF, Griffioen RW, Waners-Soeters RE. Bleomycine en longfunctie veranderingen bij kinderen met maligne lymfoom. *NTVG* 1991;135:225-228.
- Lackner H, Benesch M, Schagerl S, Kerbl R, Schwinger W, Urban C. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr* 2000;159:750-758.
- Leung W, Ahn H, Rose SR, et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:215-224.
- Malik SW, Myers JL, De Remee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1851-1856.
- Mark GJ, Lehingar-Zadeh A, Ragsdale BD. Cyclophosphamide pneumonitis. *Thorax* 1978;33:89-93.
- Marras TK, Szalai JP, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Laupacis A. Pulmonary function abnormalities after allogeneic marrow transplantation: a systematic review and assessment of an existing predictive instrument. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(9):599-607.
- Marras TK, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Szalai JP, Laupacis A. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(5):509-517.
- Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7614-7620.
- Mathes DD. Bleomycin and hyperoxia exposure in the operating room. *Anesthesia and analgesia* 1995;81:624-629.
- Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002;95:2431-2441.
- Neve V, Foot AB, Michon J, Fourquet A, Zucker JM, Boule M. Longitudinal clinical and functional pulmonary follow-up after megatherapy, fractionated total body irradiation, and autologous bone marrow transplantation for metastatic neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999;32(3):170-176.
- Nysom K, Holm K, Hesse B et al. Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. *Arch Dis Child* 1996;74:432-436.
- Nysom K, Holm K, Hertz H, Hesse B. Risk factors for reduced pulmonary function after malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:240-248.
- Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br J Cancer* 1998;78:21-27.
- Oakhill A, Green ID, Knowlson GT, et al. Busulphan lung in childhood. *J Clin Pathol* 1981;34:495-500.
- O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, Poulter LW, Gattamaneni HR, Woodcock AA. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *NEJM* 1990;323:387-392.
- O'Driscoll BR, Kalra S, Gattamaneni HR, Woodcock AA. Late carmustine lung fibrosis. Age at treatment may influence severity and survival. *Chest* 1995;107:1355-1357

- Oguz A, Tayfun T, Citak EC, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:699-703.
- Patel AR, Shah PC, Rhee HL, Sassoon H, Rao KP. Cyclophosphamide therapy and interstitial pulmonary fibrosis. *Cancer* 1976;38:1542-1549.
- Patel JM. Metabolism and pulmonary toxicity of cyclophosphamide. *Pharmacol Ther* 1990;47:137-46.
- Punyko JA, Mertens AC, Gurney JG, et al. Long-term medical effects of childhood and adolescent rhabdomyosarcoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:643-653.
- Rosenow EC, Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. *Sem Resp Inf* 1995;10:86-95.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-1259.
- Rovelli A, Pezzini C, Silvestri D, Tana F, Galli MA, Uderzo C. Cardiac and respiratory function after bone marrow transplantation in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(4):571-576.
- Salloum E, Jillella AP, Nadkarni R, et al. Assessment of pulmonary and cardiac function after high dose chemotherapy with BEAM and peripheral blood progenitor cell transplantation. *Cancer* 1998;82:1506-1512.
- Savani BN, Montero A, Srinivasan R, et al. Chronic GVHD and pretransplantation abnormalities in pulmonary function are the main determinants predicting worsening pulmonary function in long-term survivors after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1261-1269.
- Schallier D, Impens N, Warson F, Van Belle S, De Wasch G. Additive pulmonary toxicity with melphalan and busulfan therapy. *Chest* 1983;84:492-493.
- Segura A, Yste A, Cercos A, et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2001;35:894-897.
- Shapiro SJ, Shapiro SD, Mill WB, Campbell EJ. Prospective study of long-term pulmonary manifestations of mantle irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(3):707-714.
- Shaw NJ, Tweeddale PM, Eden OB. Pulmonary function in childhood leukaemia survivors. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:149-154.
- Shaw NJ, Eden OB, Jenney ME, et al. Pulmonary function in survivors of Wilms' tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8:131-137.
- Skeel RT. *Handbook of cancer chemotherapy* 1991.
- Tait RC, Burnett AK, Robertson AG, et al. Subclinical pulmonary function defects following autologous and allogeneic bone marrow transplantation: relationship to total body irradiation and graft-versus-host disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(6):1219-1227.
- Tucci E, et al. Lomustine (CCNU)-induced pulmonary fibrosis. *Tumori* 1986;72:95-98.
- Vats TS, Trueworthy RC, Langston CM. Pulmonary fibrosis associated with lomustine (CCNU): a case report. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1881-1882.
- Weiner DJ, Maity A, Carlson CA, Ginsberg JP. Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):222-227.
- Wieringa J, van Kralingen KW, Sont JK, Bresters D. Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(3):318-323.
- Wit R de, Sleijffer S, Kaye SB, Harwich A, Mead B, Sleijffer D, Stoter G. Bleomycin and scuba diving: where is the harm? *Lancet Oncology* 2007;8:954-955.

Methoden

Zoekstrategie

Pubmed search in maart 2007
 Artikelen via experts

Werkgroepleden

Longen

Dr. D. Bresters (voorzitter)
 Dr. C. van den Bos
 Dr. N. Schouten-van Meeteren

Dr. M. Bierings
Prof. dr. P. Bresser
Dr. H. Arets

Evidencesamenvatting:
Dr. P. Post

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Nieren

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van nefrotoxiciteit na de behandeling van kinderkanker? Wat zijn de risicofactoren?

Overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met radiotherapie, nefrectomie, cisplatin, carboplatin en/of ifosfamide hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van nefrotoxiciteit. Hieronder wordt ingegaan op het risico en risicofactoren voor asymptomatische nierschade zoals glomerulaire en tubulaire stoornissen na diverse behandelingen voor kinderkanker. De prevalentie van symptomatische afwijkingen (zoals nierinsufficiëntie, rachitis, osteomalacie, nierstenen) na behandeling van kinderkanker zijn niet bekend.

Radiotherapie

Radiatie-nefritis is mogelijk, maar komt weinig voor. Er zijn geen exacte data bekend over hoe frequent afwijkingen worden gezien meer dan 5 jaar na de behandeling van kinderkanker (Skinner 2004). Een hogere radiatiedosis (>20 Gy) geeft een hoger risico op nefrotoxiciteit. Overige beschreven risicofactoren zijn radiotherapie gecombineerd met algehele lichaamsbestraling, ifosfamide, cisplatin of carboplatin (Jones 2008).

Nefrectomie

Op basis van de evidence is niet duidelijk wat de frequentie is van glomerulaire hyperfiltratie. Onder overlevenden van Wilms 'tumoren wordt dit slechts bij een klein deel van de patiënten gezien. Nefrectomie in combinatie met ifosfamide, cisplatin, carboplatin en radiotherapie geeft een verhoogd risico op nefrotoxiciteit (Jones 2008, Skinner 2004).

Ifosfamide

De frequentie van tubulaire toxiciteit, gedefinieerd als verhoogde excretie van aminozuren, glucose, laag-moleculaire eiwitten, fosfaat, bicarbonaat en elektrolyten, varieert tussen 25% en 90%. De frequentie van glomerulaire stoornissen, gedefinieerd als verhoogd serum creatinine en verlaagde GFR, varieert tussen 1.4% en 30% (Skinner 2004).

Een hogere cumulatieve dosis (>60 tot 100 g/m²) geeft een hoger risico op chronische ifosfamide-nefrotoxiciteit. Echter, een lagere dosis geeft ook afwijkingen. Leeftijd speelt mogelijk ook een rol. Jongere kinderen (<3 tot 5 jaar) lijken met name gevoeliger voor tubulaire toxiciteit en daarmee samenhangende groeiremming. Andere nefrotoxische middelen, zoals cisplatin of hoge dosis carboplatin, versterken het nefrotoxisch effect van ifosfamide. Pre-existent nierlijden en unilaterale nefrectomie verhogen mogelijk ook het risico op nefrotoxiciteit. Er bestaat geen evidence over de invloed van infusieduur dan wel bolusinjectie op nefrotoxiciteit (Jones 2008, Skinner 2004).

Cisplatin

De frequentie van tubulaire toxiciteit, gedefinieerd als magnesuria met hypomagnesiëmie, varieert tussen 30% en 100%. Glomerulaire stoornissen, gedefinieerd als verhoogd plasma creatinine en verlaagde GFR worden gezien in een frequentie van 20% tot 80%. Het is onduidelijk hoe vaak hypertensie voorkomt (Skinner 2004).

Hoge dosis per gift (40 mg/m²/dag) wordt bij volwassenen beschreven als een risicofactor voor meer afwijkingen op korte termijn. Over de invloed van hogere cumulatieve doses zijn de studies niet eenduidig. Ook is er geen duidelijke relatie met leeftijd aangetoond. Combinaties met andere nefrotoxische middelen, zoals ifosfamide en methotrexaat, en mogelijk verschillen in farmacokinetiek geven een hoger risico op afwijkingen (Jones 2008, Skinner 2004).

Carboplatin

Carboplatin lijkt minder nefrotoxisch dan cisplatin. De frequentie van glomerulaire stoornissen varieert tussen 0% en 25%. Tubulaire stoornissen, zoals hypomagnesiëmie, komt voor bij 0% tot 10% van de patiënten behandeld met carboplatin (Skinner 2004).

Het is onduidelijk of een hogere dosis een hoger risico geeft op nierschade. Patiënten met pre-existent nierlijden of behandeld met cisplatin, ifosfamide of melphalan zijn gevoeliger voor carboplatin-nefrotoxiciteit (Jones 2008, Skinner 2004).

Methotrexaat

Hoge dosis MTX wordt gerelateerd aan acute nierschade. Er is geen kennis beschikbaar over het voorkomen van nefrotoxiciteit meer dan 5 jaar na methotrexaattherapie (Jones 2008).

Algemene risicofactoren voor nierschade ongeacht welk cytostaticum zijn het gebruik van aminoglycosiden, NSAID, interleukine-2, sepsis of bloeding met tubulaire necrose, tumor lysesyndroom, veno-occlusive disease, hypertensie, dehydratie, roken en zoutinname. Een reeds bestaande nierfunctiestoornis, zoals anatomische afwijkingen aan urinewegen, maar ook bijv. status na cystectomie, geeft ook een verhoogd risico op nefrotoxiciteit (Jones 2008, Skinner 2004).

Wat is het beloop in de tijd?

Radiotherapie

Er is weinig evidence voor het beloop, maar er kan 'delayed onset'-achteruitgang van de nierfunctie optreden met beloop tot chronisch nierfalen; late hypertensie (Skinner 2004).

Nefrectomie

Bij personen met een congenitale agenesis van één nier is het risico op hypertensie, proteïnurie en verlaagde GFR op volwassen leeftijd verhoogd (Wikstad 1986). Bij volwassenen na een nefrectomie vanwege nierdonorschap voor transplantatie werden later geen grote problemen gezien (Textor 2004, Sommerer 2004). Baudoin et al. (1993) vonden echter een achteruitgang van nierfunctie vanaf de leeftijd van 30 jaar bij mannen die een nefrectomie op de kinderleeftijd hadden ondergaan. Ook na een nefrectomie na kinderkanker zijn er aanwijzingen voor een progressieve achteruitgang met soms hypertensie en glomerulaire filtratiestoornis als gevolg (Skinner 2004). Di Tullio et al. (1996) vonden een verhoogde microalbumine-excretie bij kinderen na nefrectomie vanwege een Wilms' tumor na een gemiddelde follow-up tijd van 8.6 jaar. Ook Donckerwolcke et al. vonden tekenen van hyperfiltratie bij patiënten met een Wilms' tumor gemiddeld 5 jaar na nefrectomie (Donckerwolcke 2001).

Ifosfamide

Het beloop van de genoemde nierfunctiestoornissen na ifosfamide is onzeker vanwege het ontbreken van langdurige follow-up. Er zijn studies die zowel het herstel als ook verslechtering beschrijven van glomerulaire en ook tubulaire stoornissen. Uit onderzoek van Bökkerink et al. (2006) is naar voren gekomen dat na een follow-up van 10-15 jaar bij 35% van de patiënten glomerulaire schade (GFR < 80) is opgetreden. Er was geen toename in de tijd. Tubulaire schade toonde verbetering van de aminoacidurie en de osmolaliteit en toename van de glucosurie en de fosfaturie. Kort na behandeling waren bij 40% van de patiënten één of meerdere glomerulaire of tubulaire parameters afwijkend en na 10-15 jaar bij 30%.

Cisplatin

Er is herstel mogelijk van glomerulaire afwijkingen in de tijd, maar niet van chronische magnesurie en hypomagnesiëmie (Skinner 2004).

Carboplatin

Stoornissen lijken reversibel, behalve hypomagnesiëmie (Skinner 2004).

Conclusie etiologie, prognose

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met radiotherapie, nefrectomie, cisplatin, carboplatin en/of ifosfamide een verhoogd risico hebben op glomerulaire en tubulaire stoornissen meer dan 5 jaar na behandeling.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat na een behandeling met cisplatin er bij een deel van de

	overlevenden een hypomagnesemie blijft bestaan (Jones 2008, Skinner 2004).
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over het voorkomen van nefrotoxiciteit meer dan 5 jaar na methotrexaattherapie.
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over het precieze beloop van deze afwijkingen jaren na behandeling voor kinderkanker.

Is er een adequate methode om glomerulaire nierfunctiestoornissen op te sporen?

Microalbuminurie

De PREVENT-studie toonde aan dat matige verhoging van albuminurie (15-30 mg/dag) geassocieerd is met glomerulaire hyperfiltratie en dat verdere toename van albuminurie gerelateerd is aan een abnormale glomerulaire filtratie (Verhave 2004). Individuen met een hogere albuminurie toonden een sneller verlies van nierfunctie in de daaropvolgende jaren, en hun overleving was slechter, onafhankelijk van diabetes, hypertensie en hyperlipidemie (Hillege 2002).

Verlaagde Glomerulaire Filtratie Rate (GFR)

Een verlaagde GFR is de beste indicator voor een ernstige nierziekte (National Kidney Foundation 2002). De GFR wordt bepaald door het meten van creatinine in serum en berekend d.m.v. de formule van Schwartz voor kinderen en MDRD voor volwassenen (zie formules in bijlage) (Schwartz 1976, Levey 1999, Levey 2006). De creatininebepaling moet gestandariseerd worden gedaan en moet gecalibreerd zijn aan de IDMS(isotope dilution mass spectrometry)-standaard (Schwartz 2009). De formule van Cockcroft-Gault lijkt minder geschikt dan de MDRD-formule (Cockcroft 1976). Beide bepalingen worden beïnvloed door extrarenale factoren: spiermassa, dieet; creatinine-blinde bereik (GFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m²) (Levey 1999, Perronne 1992, Schwartz 1987).

Verhoogd serum cystatine C-gehalte

Met name de Cardiovascular Health Study heeft bij ouderen een hoogsignificante relatie tussen cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en mild verhoogde serum cystatine C-concentraties kunnen aantonen (Shlipak 2005). Vanwege de bekende associatie tussen chronische nierziekte en cardiovasculaire ziekte (Manjunath 2003, Ritz 2003, Sarnak 2003) is het vermoeden dat deze observatie toe te schrijven is aan de hogere sensitiviteit van cystatine C in de detectie van beginnend nierfalen (Bökenkamp 2006).

Serum cystatine C wordt op dit moment beschouwd als de meest sensitieve marker voor milde nierfunctiestoornissen. Wat betreft de diagnostische waarde laat cystatine C een gunstiger verhouding van specificiteit en sensitiviteit zien t.o.v. creatinine (Dharnidharka 2002, Laterza 2002). Cystatine C is onafhankelijk van leeftijd, dieet en spiermassa (Bökenkamp 1998). Zowel in transversale (Mussap 2002, Newman 1995) als longitudinale studies (Perkins 2005, Shlipak 2006) wordt een achteruitgang van de GFR significant eerder gezien met cystatine C dan met serum creatinine of de MDRD-formule. Ook blijkt er een sterke associatie te bestaan tussen cardiovasculaire sterfte en mild verhoogde cystatine C-concentraties bij ouderen (Bökenkamp 2006). Bij overlevenden van kinderkanker is de diagnostische en prognostische waarde van cystatine C niet nader onderzocht.

Is er een adequate methode om tubulaire nierfunctiestoornissen op te sporen?

Verlies van elektrolyten; natrium, kalium, magnesium of fosfaat

Renaal fosfaatverlies kan niet betrouwbaar worden gemeten uit de serumwaarde, omdat voeding (bijv. melk) het serum fosfaat kortdurend kan verhogen. Daarom wordt er een Tm_P/GFR-berekening verricht.

Voor de andere mineralen geldt dat suppletie alleen gegeven dient te worden bij verlaagde serumspiegels. Om onderscheid te kunnen maken tussen verlaagde intake en renaal verlies dienen bij verlaagde serumwaarden de fractionele excreties altijd te worden berekend.

Renale acidose

Hiervoor kan bicarbonaat in het bloed worden gemeten.

Laagmoleculaire eiwitten

Dit is mogelijk van prognostische waarde voor latere klinische afwijkingen zoals nierinsufficiëntie. Dit zou betekenen dat patiënten met een verhoogde excretie mogelijk een frequentere follow-up moeten hebben i.v.m. tubulo-interstitiële beschadiging (D' Amico 2003, Bazzi 2000, Bazzi 2003, Holdt-Lehmann 2000, Everaert 2000, Ho 1995, Mussap 1998).

β_2 -microglobuline-urinemetingen zijn niet betrouwbaar i.v.m. de instabiliteit van de bepaling in zure urine (Thomas 1998). De voorkeur wordt gegeven aan α_1 -microglobuline of cystatine C in de urine als marker voor het verlies van laag moleculaire eiwitten (Herget-Rosenthal 2004, Herget-Rosenthal 2004).

Conclusie aanvullende zoekactie (Zie Bijlagen Nieren)

Wat is de prognostische waarde van microalbuminurie op nierfalen en hart- en vaatziekten?

Niveau 2	Detectie van albumine in de urine in ongeselecteerde populaties is geassocieerd met de ontwikkeling van nierfalen en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Hillege 2001, Hillege 2002, Yamagata 1996).
Niveau 2	Er bestaat een dosis-responsrelatie tussen de hoogte van de albumine-excretie en het risico op cardiovasculaire mortaliteit (Hillege 2002).

Conclusie diagnostiek

	Glomerulaire functie
Niveau 4	De werkgroep is van mening (op basis van studies bij andere patiëntengroepen) dat microalbuminurie en de bepaling van Glomerulaire Filtratie Rate (GFR) de belangrijkste parameters zijn voor het meten van de glomerulaire functie bij overlevenden van kinderkanker.
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis over de diagnostische waarde van cystatine C voor het meten van glomerulaire stoornissen bij overlevenden van kinderkanker.
	Tubulaire functie
Niveau 4	<i>Verlies van fosfaat, kalium en magnesium</i> Fosfaatverlies dient gemeten te worden door het berekenen van Tm_p/GFR Om onderscheid te kunnen maken tussen verlaagde intake en renaal verlies dienen bij verlaagde serumwaarden de fractionele excreties te worden berekend.
Niveau 4	Bicarbonaat en α_1 -microglobuline zijn andere belangrijke diagnostische markers voor tubulaire functiestoornissen.

Wat is de effectiviteit van interventies bij patiënten met nefrotoxiciteit in het algemeen of specifiek na behandeling voor kinderkanker?

Radiatienefritis

Dit kan zich uiten als chronisch renaal falen. De behandeling hiervoor varieert van ondersteunende therapie tot niervervangende therapie door een nefroloog (Skinner 2004).

Glomerulaire filtratiestoornissen

Therapie voor een verminderde GFR kan bestaan uit antihypertensiva en therapie ter preventie van cardiovasculaire events. Voor nierinsufficiëntie is ondersteunende therapie tot niervervangende therapie beschikbaar.

Tubulaire functiestoornissen

Tubulaire verliezen van kalium, fosfaat, magnesium en bicarbonaat moeten gesuppleerd worden als het verlies zodanig is dat de waarden in het bloed(serum) ook te laag worden en mogelijk tot klachten of symptomen kunnen leiden. Hyperfosfaturie en hypofosfatemie kunnen groeistoornissen en botafwijkingen veroorzaken, bicarbonaatverlies (renale tubulaire acidose (RTA)) kan leiden tot osteoporose; hypokaliëmie geeft spierzwakte, hartritmestoornissen, nefropathie en groeistoornissen, en hypomagnesiëmie kan de oorzaak zijn van convulsies, paresthesieën, tremor, krampen. Bij glucosurie ten gevolge van een tubulaire stoornis is het belangrijk goede voorlichting te geven over het feit dat glucosurie niet betekent dat iemand diabetes mellitus heeft.

Algemeen

Voor de behandeling van proteïnurie zijn ACE-remmers mogelijk effectief in het voorkomen van later cardiovasculair lijden (zie Bijlagen Nieren).

Hypertensie kan behandeld worden met antihypertensiva. Bovendien is zoutbeperking aan te bevelen.

Bij verminderd renaal metabolisme voor medicatie is het van belang goede voorlichting te geven wat betreft het vermijden van nefrotoxische medicatie zoals NSAID's.

Conclusie aanvullend evidencerapport (zie Bijlagen Nieren)

Wat is de effectiviteit van medicatie (bijv. ACE-remmers) bij microalbuminurie op hart- en vaatziekten (HVZ) of mortaliteit?

Niveau 1	Het is aangetoond dat ACE-remmers bij patiënten met diabetes mellitus en microalbuminurie het risico op HVZ verminderen en de achteruitgang van de nierfunctie vertragen (HOPE 2000).
Niveau 4	Hoewel er aanwijzingen zijn voor kosteneffectiviteit van de behandeling met ACE-remmers bij mensen met microalbuminurie opgespoord via screening onder de algemene bevolking, kan geen betrouwbare uitspraak gedaan worden over de effectiviteit vanwege onvoldoende power van de studies die hierover bekend zijn (Atthobari 2006).

Conclusie therapie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat er voldoende effectieve therapeutische opties bestaan voor de behandeling van nefrotoxiciteit na de behandeling van kinderkanker (m.n. voor hypertensie en tubulair verlies van fosfaat, kalium en magnesium) die een screening op deze afwijkingen rechtvaardigen.
-----------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Diagnostiek

In de werkgroep is besloten om **niet** te screenen op

- Hematurie gezien lage kans op nierstenen.
- Calciurie: er is geen verhoogde kans op stenen en bij afwijkingen zijn er geen klinische consequenties aan verbonden, indien geen klachten.
- Serum Na, Cl, Ca, urinezuur; aangezien er bij afwijkingen geen klinische consequenties aan verbonden zijn.

- Excretie van kalium, magnesium en fosfaat in de urine wordt afgenomen en is alleen van belang als er afwijkingen in het bloed gevonden zijn.
- Osmolaliteit in portie ochtendurine omdat de enige klinische consequentie zou zijn 1.5 liter minimaal per dag te drinken. Dit kan aan iedereen geadviseerd worden zonder verdere diagnostiek. Daarnaast is er een grote kans op vals positieven, omdat patiënten niet goed dorsten (en een bepaling alleen zinvol is na 8 uur niet drinken!).
- Glucose in urine, omdat dit geen therapeutische consequenties heeft.
- Alkalische fosfatase, omdat de kans op hypofosfatemische rachitis heel klein wordt ingeschat in deze patiëntengroep en omdat fosfaat gecontroleerd wordt.
- Cystatine C; mogelijk is dit een marker om glomerulaire schade in een vroeg stadium op te sporen. Echter de diagnostische waarde bij overlevenden van kinderkanker is niet bekend. Daarbij is het een duurdere bepaling en is de bepaling niet in ieder centrum te verrichten. Aanbevolen wordt om de diagnostische waarde bij overlevenden van kinderkanker verder te onderzoeken in een onderzoekssetting.
- Echo-abdomen omdat er in deze patiëntengroep geen afwijkingen worden verwacht met nieuwe klinische consequenties die niet opgespoord worden met bijvoorbeeld GFR of α_1 -microglobuline.

Glomerulaire nierfunctiestoornissen

Microalbuminurie

In navolging van het PREVEND onderzoek zou microalbuminurie bij voorkeur in de ochtendurine getest moeten worden (Verhave 2004). Echter dit wordt door de werkgroep niet praktisch geacht en daarom is er besloten een portie op de dag te verzamelen tegelijk met het andere urineonderzoek bij de bloedafname.

Glomerulaire Filtratatie Rate (GFR)

Voor de formules van Schwartz voor kinderen en MDRD voor volwassenen zie formules in bijlage.

Tubulaire nierfunctiestoornissen

Verlies van kalium, magnesium of fosfaat

Bij een laag serumgehalte en verdenking op een elektrolytverlies is het belangrijk om de excretie in de urine mee te nemen om te kunnen beoordelen of een verlaagde serumconcentratie gerelateerd is aan renaal verlies. Indien er geen renaal verlies wordt gezien kan te weinig intake de reden zijn van het lage serum.

De werkgroep adviseert om bij verdenking op renaal elektrolytverlies de urine voor fractionele excreties af te nemen bij het polikliniekbezoek om een extra bezoek aan de polikliniek of arts te voorkomen. De bepalingen zijn niet kostbaar en wel noodzakelijk indien er lage serumwaarden worden gevonden. Tubulaire absorptie en fractionele excreties moeten bepaald worden indien er afwijkende serum K-, P- en Mg-waarden zijn. Hiervoor is het nodig om serum K, Mg, P, creatinine en urine portie K, Mg, P, creatinine gepaard te bepalen..

Renale acidose

Veneus afgenomen bicarbonaat wordt door de werkgroep als eerste screening om renale acidose op te sporen voldoende geacht. Renale acidose is laat fenomeen en wordt zelden als enige afwijking gezien.

Laagmoleculaire eiwitten

Hiervoor adviseert de werkgroep om α_1 -microglobuline in de urine te meten.

Albuminurie en screening (zie Bijlagen Nieren)

Een verhoogde albumine-excretie voorspelt het optreden van nierinsufficiëntie en HVZ, maar de grootte van de kans hangt af van de hoogte van de eiwuitscheiding, waarbij er sprake is van een

dosis-responsrelatie. Vanwege de geringe verhoogde kans op HVZ bij asymptomatische microalbuminurie, wordt in de richtlijnen over cardiovasculair risicomanagement geen screening in de algemene bevolking aanbevolen in het kader van HVZ.

In december 2008 hebben het NHG, de LHV (huisartsen) en NVAB (bedrijfsartsen) het LekkerLangLeven-programma bekrachtigd door het sluiten van een samenwerkingsovereenkomst met de drie fondsen, waarin gestreefd wordt naar gezamenlijke ontwikkeling van inhoudelijke richtlijnen voor de vroege opsporing van deze chronische ziekten. Deze richtlijnen worden gebruikt voor de ontwikkeling van het PreventieConsult voor de eerste lijn. Binnen het programma LekkerLangLeven vormen ze de basis voor de Checkstandaard, waarin wordt omschreven waaraan een goede check van het risico op deze ziekten moet voldoen

De module Cardiometaboolrisico wordt als eerste ontwikkeld en is naar verwachting in 2009 klaar. Anders dan de Checkstandaard is het PreventieConsult alleen gericht op toepassing in de eerstelijnsgezondheidszorg. Ook wordt een toolkit ontwikkeld voor partijen die gezondheidschecks aanbieden.

De follow-up van (asymptomatische) patiënten met kinderkanker in het kader van preventie van HVZ zou in principe volgens de Checkstandaard kunnen verlopen. Bij reeds aangetoonde albuminurie of nierschade kan gekozen worden voor een individueel controleschema met een striktere controle, afhankelijk van de ernst van de afwijkingen.

Behandeling ACE-remmers bij hypoalbuminurie (zie Bijlagen Nieren)

Voor het beleid bij microalbuminurie bij diabetespatiënten kan de NHG-Standaard Diabetes Mellitus gevolgd worden. Bij niet-diabeten is het nog onduidelijk of ACE-remmers effect hebben. Als de effectiviteit en kosteneffectiviteit bevestigd zouden worden in een groter onderzoek, dan zou er eerst een kostenimpactanalyse gedaan moeten worden om de betaalbaarheid na te gaan, net als bij de bepaling van het beleid bij cardiovasculair risicomanagement. Het gaat immers om zeer grote aantallen mensen die gescreend en eventueel behandeld moeten worden. In het kader van de follow-up van patiënten met kinderkanker gaat het om kleine aantallen. Bij afwezigheid van bewijs van effectiviteit van ACE-remmers bij microalbuminurie (zonder diabetes mellitus) wordt de indicatie voor ACE-remmers bepaald door de bloeddruk en niet door de microalbuminurie. In dat geval kan de CBO-richtlijn/NHG-Standaard cardiovasculair risicomanagement gevolgd worden.

Referenties

- Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, et al. PREVENT IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmaco-economic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). *Clin Ther* 2006;28:432-444.
- Baudoin P, Provoost AP, Molenaar JC. Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am J Kidney Dis* 1993;21:603-611.
- Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000;58:1732-1741.
- Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:3283-85.
- Bökenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, et al. Cystatin C – A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875-881.
- Bökenkamp A, Herget-Rosenthal S, Bökenkamp R. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1223-1230.
- Bökkerink JPM, van Empel I. Longterm follow-up of ifosfamide nephrotoxicity and growth retardation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:497-498.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

- D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:639-643.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-226.
- Di Tullio MT, Casale F, Indolfi P, et al. Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms' Tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:325-328.
- Donckerwolcke RM, Coppes MJ. Adaptation of renal function after unilateral nephrectomy in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 2001;16:568-574.
- Everaert K, Hoebeke P, Delanghe J. A review on urinary proteins in outflow disease of the upper urinary tract. *Clin Chim Acta* 2000;297:183-189.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-259.
- Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, et al. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 2004;41:111-118.
- Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004;50:552-558.
- Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-526.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-1782.
- Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer* 1995;76:2557-2564.
- Holdt-Lehmann B, Lehmann A, Korten G, et al. Diagnostic value of urinary alanine aminopeptidase and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in comparison to alpha 1-microglobulin as a marker in evaluating tubular dysfunction in glomerulonephritis patients. *Clin Chim Acta* 2000;297:93-102.
- Jones PJ, Spunt SL, Green D, et al. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:724-731.
- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-254.
- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-1129.
- Mussap M, et al. Urinary low molecular mass proteins and enzymes as early, non-invasive markers of nephrotoxicity in the neonate. *Eur J Lab Med* 1998;6:1-14.
- Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453-1461.
- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 2):S1-S266.
- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-318.
- Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-1412.
- Perrone RD, et al. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-1953.
- Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003;89:963-964.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in

- Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-263.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-590.
- Schwartz G J, Kwong T, Erway B, et al. Validation of creatinine assays utilizing HPLC and IDMS traceable standards in sera of children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):113-139.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-2060.
- Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-246.
- Skinner R. Renal damage. Late effects of childhood cancer. Wallace and Green. 2004; pp 125-137.
- Sommerer C, Morath C, Andrassy J, et al. The long-term consequences of living-related or unrelated kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 4:iv45-iv47.
- Textor SC, Taler SJ, Driscoll N, et al. Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. *Transplantation* 2004;27;78:276-282.
- Thomas L. *Labor und Diagnose*, 5. Auflage 1998, TH Books, Frankfurt/M. pp. 398.
- Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S18-21.
- Wikstad I, Celsi G, Larsson L, al. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988;2:177-182.
- Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hematur and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996;45:281-288.

Methoden

Zoekstrategie

Werkgroepleden

Nieren

Drs. F. Hakvoort-Cammel (voorzitter tot 2007), dr. L. Kremer (2009)

Dr. J. Bökkerink

Dr. A. Bökenkamp,

Dr. A. Schouten-van Meeteren

Dr. B. Zietse

Evidencesamenvatting:

Dr. J. Burgers

Redactie: dr. L. Kremer, drs. R. Mulder, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Lever

Wetenschappelijk onderbouwing

Inleiding

Blijvende leverschade door behandeling van kinderkanker is zeldzaam.

Als schade optreedt, is dit vooral acute toxiciteit, die bovendien vaak reversibel is en zelden leidt tot blijvende schade of schade die zich pas op lange termijn manifesteert. Zelfs na een ernstige complicatie als veno-occlusive disease (VOD) kan, als de patiënt de acute fase overleeft, de leverfunctie zich geheel herstellen. Anderzijds zijn de gevolgen van asymptomatische subklinische leverschade op de lange termijn nog nauwelijks bekend en is het dus niet uitgesloten dat dit op de lange termijn leidt tot klinische leverziekte (Fabbri 1994).

Terwijl alle kinderoncologische behandelingsmodaliteiten acute levertoxiciteit kunnen veroorzaken, wordt blijvende schade, zoals leverfibrose, levercirrose en uiteindelijk leverfalen, vooral waargenomen na hoog gedoseerde bestraling op de leverregio. Ook kan blijvende leverdysfunctie ontstaan door een chronische hepatitis B- of C-virusinfectie, die meestal transfusiegerelateerd is.

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van leverproblemen na de behandeling van kinderkanker?

Uit pilotonderzoeken naar het voorkomen van verhoogde leverenzymen na behandeling voor kinderkanker is het volgende bekend. In een cohort van 1100 overlevenden van kinderkanker in het Academisch Medisch Centrum/Emma Kinderziekenhuis in Amsterdam, die 5 jaar na diagnose werden onderzocht, werd bij 5.7%, 3.8%, 7.9% resp. 5.8% een verhoogde waarde (merendeels >2x verhoogd) gevonden van ALAT, ASAT AF resp. gGT (niet gepubliceerde data). In een cohort van 216 overlevenden van een hemopoëtische stamceltransplantatie in het Leids Universitair Medisch Centrum werd 2 jaar na de transplantatie bij 24.5% een verhoogde ALAT- en/of ASAT-waarde gevonden; bij 7.9% (17 patiënten) was die meer dan tweemaal verhoogd (Bresters 2008). Bij 13 van deze 17 patiënten kon onderzoek naar etiologie plaatsvinden: 6 hadden ijzerstapeling (1/6 ook hep C), 4 chronische GVHD en 2 chronische hepatitis C, 1 patiënt had ernstige VOD doorgemaakt, 1 patiënt heeft ernstige portale hypertensie op basis van hemochromatose van de lever.

Bij 0.45% van de kinderen wordt focale nodulaire hyperplasie gezien, die meestal asymptomatisch is en beschouwd wordt als laat effect van iatrogene vasculaire endotheelschade na oncologische behandeling (Icher-De Bouyn 2003). Een enkele keer kan een groot FNH mechanische bezwaren geven, zoals druk op de maaguitgang.

Wat zijn mogelijke risicofactoren?

Leverbeschade kan worden veroorzaakt door de drie gebruikelijke behandelmodaliteiten die in de kinderoncologie worden toegepast, maar ook door complicaties van stamceltransplantatie (VOD, GVHD), en door complicaties van bloedtransfusie.

Chirurgie

Resectie van een deel van of de gehele lever. Afhankelijk van de hoeveelheid resterend functioneel leverweefsel kan de functie van de lever tekortschieten, wat zowel de synthese als ontgiftingsfunctie van de lever kan betreffen. Dit kan uiteraard tot klinische symptomen aanleiding geven. Ook kunnen als laat effect circulatiestoornissen optreden of galwegproblematiek.

Radiotherapie

Acute leverschade door radiotherapie manifesteert zich meestal een aantal weken na de bestraling en wordt histologisch gekenmerkt door centrolobulaire bloedingen en sinusoidale congestie met minimale levercelatrofie. Ook wordt na bestraling vaak focale endotheliale schade met fibrinedepositie en een □veno-occlusive disease□ gezien. De ervaring is dat deze schade in het algemeen geneest, maar soms kan leverfibrose ontstaan (Barnard 1986). Op de langere termijn kan door radiotherapie ook levercirrose ontstaan. Afhankelijk van de resterende hoeveelheid functioneel leverweefsel kunnen leverfunctiestoornissen optreden die aanleiding kunnen geven tot symptomen van leverfalen. Daarnaast kan levercirrose leiden tot portale hypertensie met splenomegalie en oesophagusvarices. Risicofactoren voor leverschade door RT zijn (Jirtle 1990, Teft 1977):

- cumulatieve dosis: vanaf 20 Gy als de hele lever in het bestralingsveld ligt en vanaf 40 Gy als een derde tot de helft in het bestralingsveld ligt. Met moderne bestralingstechnieken is het beter mogelijk dan voorheen de gezonde lever relatief te sparen
- jongere leeftijd
- combinatie met partiële hepatectomie
- gelijktijdige behandeling met dactinomycine of doxorubicine.

Chemotherapie

Er is vrijwel geen literatuur over late leverschade na chemotherapie. Na behandeling voor leukemie is het voorkomen van microvesiculaire steatose beschreven (Halonen 2003). Na langdurig gebruik van methotrexaat (lage dosis) per os bestaat een risico op leverfibrose/cirrose (Colsky 1955, Hutter 1960). De veronderstelling is dat na staken van MTX regressie optreedt van de leverfibrose en dat het optreden van leverfalen uitzonderlijk is (Parker 1980, Topley 1979, Hersh 1966).

Er zijn twee studies gepubliceerd die het Engelse UKALL97-protocol betreffen, waarin de effectiviteit en toxiciteit van 6-MP versus 6-TG in de onderhoudsbehandeling werden vergeleken. De ene studie, met 1498 patiënten, laat zien dat met 6-TG 11% een VOD ontwikkelt tijdens behandeling en 5% een persisterende portale hypertensie heeft na einde behandeling (Vora 2006). In de andere studie presenteerden 10/75 (13%) kinderen zich, met een mediaan van 6 maanden na einde behandeling, met portale hypertensie en 7/10 hadden oesophagusvarices (Ravikumara 2006). Deze kinderen presenteerden zich met splenomegalie, thrombopenie en gastro-intestinale bloedingen. In 9/10 werd een leverbiopt gedaan dat fibrose toonde in 9/9 en sinusoidale dilatatie in 8/9, 5/9 hadden nodulaire regeneratieve hyperplasie (Ravikumara 2006). Geen van de kinderen die met 6-MP waren behandeld ontwikkelde VOD of chronische leverziekte (Vora 2006, Ravikumara 2006).

Hemopoietische stamceltransplantatie (HSCT)

Na hemopoietische stamceltransplantatie (HSCT) is VOD beschreven, zowel na allogene HSCT, waarbij de conditionering bestond uit hoge doses cyclofosfamide en busulfan en/of totale lichaamsbestraling, als na autologe HSCT met een conditionering met carmustine. Strasser et al vonden dat volwassen overlevenden van HSCT met cirrose vaker VOD in de voorgeschiedenis hadden dan degenen zonder cirrose, maar de verschillen in dit onderzoek waren mogelijk vanwege de kleine aantallen niet significant (Strasser 1999).

Bij graft-versus-hostziekte na allogene HSCT kan ook de lever betrokken zijn, met als gevolg cholestase en bij langdurig bestaan soms cirrose en leverfalen (Frisk 1998, Knapp 1987, Socie 1999, Yau 1986, Tomás 2000).

Verhoogde leverenzymen worden 1-10 jaar na SCT bij kinderen en volwassenen gevonden in 10 tot 57% van de overlevenden (Frisk 1998, Locasciulli 1997, Tomás 2000, Strasser 1999, Bresters 2008). Bij sommige overlevenden van HSCT worden persisterend of intermitterend verhoogde transaminasen gevonden waarvoor geen bekende oorzaak (zoals virale hepatitis, geneesmiddelen, auto-antistoffen, ijzerstapeling, graft-versus-hostziekte) kan worden gevonden (Tomás 2000, Locasciulli 1997, Bresters 2008). Hierbij is de leverfunctie doorgaans normaal en dus sprake van een asymptomatische afwijking.

Transfusiegerelateerde oorzaken

Bij patiënten die vóór 1992, toen de screening van bloedproducten op HCV werd ingevoerd, bloedproducten ontvangen hebben kan een infectie met dit virus zijn opgetreden. Waarschijnlijk echter is het risico op transfusiegerelateerde hepatitis C in Nederland kleiner dan in veel andere landen gezien de lage prevalentie (0.1-0.7%) van HCV-infectie onder gezonde bloeddonoren in Nederland (Van der Poel 1991). Screening van bloedproducten op HBsAg is reeds in 1973 ingevoerd en het risico op besmetting met HBV via bloedproducten is dan ook laag.

Omdat HCV-infectie in de meeste gevallen chronisch is en bij een deel van de patiënten tot levercirrose kan leiden (in andere patiëntengroepen werd 20-30% cirrose gevonden na 20-30 jaar) of zelfs hepatocellulair carcinoom, is screening hierop wenselijk. De aanbeveling is om eenmalig HBV- en HBC-serologie te doen als dat nog nooit is gebeurd, onafhankelijk van wanneer de transfusies gegeven zijn. Doorgaans zal dit bij diagnose en/of voorafgaand aan bloedtransfusies al zijn gedaan. De kans op HBV- en HBC-transmissie met bloedproducten is weliswaar heel klein, maar niet geheel uitgesloten. HBV komt bovendien in de allochtone bevolkingsgroep meer voor. Behandeling met interferon en ribavirine leidt in 60-80% van de patiënten, afhankelijk van het genotype, tot eliminatie van het virus en daarmee het voorkomen van cirrose (Fried 2002). Ook zijn er nieuwe middelen, zoals proteaseremmers, die effectief lijken te zijn voor de behandeling van hepatitis C (Reesink 2006). Uit een studie onder overlevenden van kinderkanker met hepatitis C in St Jude Children's Hospital in Memphis, Tennessee, USA, blijkt dat zij geen ander beloop hebben dan geïnfecteerde volwassenen (Castellino 2004). Wel lijkt chemotherapie met antimetabolieten geassocieerd te zijn met een snellere progressie van fibrose (Castellino 2004).

Bij kinderen die veel transfusies hebben ondergaan kan ijzerstapeling aanleiding geven tot levercelverval met verhoogde leverenzymen en uiteindelijk soms tot leverfibrose/cirrose met eventuele leverfunctiestoornissen (McKay 1996, Harrison, 1996).

Wat is het beloop in de tijd?

Het beloop in de tijd van verhoogde leverenzymen na kinderoncologische behandeling, al dan niet met leverfunctiestoornissen is weinig onderzocht (meeste onderzoek is cross-sectioneel) en daardoor niet bekend.

Conclusie etiologie, prognose

Niveau 2	Het is aannemelijk dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met chemotherapie, met name na behandeling met busulfan, methotrexaat, dactinomycine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine en 6 mercaptopurine, radiotherapie, hepatectomy, een verhoogd risico hebben op verhoogde leverenzymen (Brester 2008, Frisk 1998, Jirtle 1990, Locasciulli 1997, Ravikumara 2006, Strasser 1999, Teft 1977, Tómas 2000, Vora 2006).
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat overlevenden van kinderkanker die in het verleden een VOD of een GVHD hebben doorgemaakt een verhoogd risico hebben op verhoogde leverenzymen.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een hogere bestralingsdosis en transfusiegerelateerde hepatitisvirusinfectie en ijzerstapeling een hoger risico geven op leverschade (Castellino 2004, Harrison 1996, Jirtle 1990, McKay 1996, Teft 1977).
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over het precieze beloop van leverschade jaren na behandeling voor kinderkanker.

Is er een adequate methode om mogelijke leverschade op te sporen?

Om (sub)klinische leverschade op te sporen dient bij alle patiënten tijdens het lichamelijk onderzoek op stigmata van leverziekte te worden gelet.

Voorts moeten de leverenzymen in het bloed worden bepaald als teken van leverschade. Bij verhoogde leverenzymwaarden (meer dan tweemaal de normaalwaarde) op ten minste 2 momenten met 6 weken tussentijd dient verder onderzoek naar de oorzaak hiervan plaats te vinden in overleg met of na doorverwijzing naar een leverarts. Voorbeelden van deze diagnostiek zijn: leverfunctie (albumine, bilirubine, stolling (INR), virusserologie (CMV, EBV, HBV), ferritine, auto-antistoffen (totaal IgG, ANA, ANCA, anti-SMA, anti-LKM, anti-microsomale AL), echografie van de lever, diagnostiek naar de ziekte van Wilson (koper, ceruloplasmine, 24uurs-urine koper, beoordeling Kayser-Kleischer ringen door oogarts) en diagnostiek naar coeliakie (totaal IgA en IgA-anti tissue transglutaminase)

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat verhoogde leverwaarden de belangrijkste parameters zijn voor het meten van leverschade bij overlevenden van kinderkanker. Bij afwijkingen kan er verdere diagnostiek naar de oorzaak en de leverfuncties worden verricht.
-----------------	--

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of bij andere patiëntengroepen?

Bij verhoogde leverenzymen is de interventie afhankelijk van de gevonden oorzaak. Bij chronisch verhoogde leverenzymen dient dan ook aanvullend onderzoek naar de etiologie plaats te vinden, en als veel voorkomende oorzaken (alcoholgebruik, medicatie, mogelijk obesitas) zijn uitgesloten dient overleg met/verwijzing naar een hepatoloog plaats te vinden. Wanneer de uitkomsten van aanvullend bloedonderzoek en echo van de lever daartoe aanleiding geven zal de hepatoloog een leverbiopt doen.

Voor ijzerstapeling, virale hepatitis en auto-immuun hepatitis is behandeling mogelijk. Ook een patiënt met asymptomatisch chronisch leverlijden dient door een leverarts te worden vervolgd. Voor toxisch-medicamenteus geïnduceerde levercirrose is weliswaar geen curatieve behandeling mogelijk, maar dient het gebruik van alcohol en van door de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen te worden ontraden en is regelmatige controle van de leverfunctie gewenst. Bovendien dient dan onderzoek plaats te vinden naar de aanwezigheid van portale hypertensie en oesophagusvarices, zodat die behandeld kunnen worden en het risico op, levensbedreigende, gastro-intestinale bloedingen verminderd kan worden.

Conclusie therapie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bij leverschade preventieve maatregelen aangewezen zijn, zoals het ontraden van alcoholgebruik en gebruik van door lever gemetaboliseerde geneesmiddelen. Behandeling is veelal symptomatisch.
-----------------	---

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

De screening in het kader van de LATER-patiëntenzorg richt zich op het opsporen van late effecten op de lever. Dit is van belang omdat bij levercirrose risico bestaat op het ontwikkelen van portale hypertensie, oesophagusvarices en splenomegalie. Daarnaast zijn bij falende leverfunctie

ondersteunende maatregelen van belang (zie elders). Uiteindelijk is levertransplantatie dan de enige behandelbaarheid.

Een aantal oorzaken van leverproblemen in onze patiëntengroep is behandelbaar, bijv. hepatitis C. De melding van Vora et al (Vora 2006) over de levertoxiciteit van 6TG is alarmerend. Echter dit betrof patiënten die zeer langdurig (tot 3 jaar!) en continu waren behandeld met hoge doseringen 6TG. In de Nederlandse situatie wordt tot nu toe gebruikgemaakt van behandelprogramma's waarin de cumulatieve dosis 6TG slechts een fractie bedraagt van die in het artikel van Vora en de behandelduur veel korter is. De werkgroep acht het op dit moment dan ook niet opportuun bij deze patiënten langdurig leverenzymen te vervolgen.

Referenties

- Barnard JA, Marshall GS, Neblett WW, et al. Noncirrhotic portal fibrosis after Wilms' tumor therapy. *Gastroenterology* 1986;90:1054-1056.
- Bresters D, van Gils ICM, Dekker FW, Lankester AC, Bredius RGM, Schweizer JJ. Abnormal liver enzymes two years after haematopoietic stem cell transplantation in children: prevalence and risk factors *Bone Marrow Transplant* 2008;41:27-31.
- Castellino S, Lensing S, Riely C, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. *Blood* 2004;103:2460-2466.
- Colsky J, Greenspan EM, Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *Arch Pathol Lab Med* 1955;59:198-206.
- Fabrizi A, Motta E, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate treatment and liver function in patients with osteosarcoma. *J Intern Med* 1994;236:209-214.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- Frisk P, Lönnnerholm G, Öberg G. Disease of the liver following bone marrow transplantation in children: incidence, clinical course and outcome in a long-term perspective. *Acta Paediatr* 1998;87:579-583.
- Halonen P, Mattila J, Ruuska T, Salo MK and Mäkiperna A. Liver histology after current intensified therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: microvesicular fatty change and siderosis are the main findings. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:148-154.
- Harrison P, Neilson JR, Marwah SS, Madden L, Bareford D, Milligan DW. Role of non-transferrin bound iron in iron overload and liver dysfunction in long term survivors of acute leukaemia and bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1996;49:853-856.
- Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, Freireich E. Hepatotoxic effects of methotrexate. *Cancer* 1966;19:600-606.
- Hudson, MM. (2004) Hepatic complications. In: Wallace H and Green D (eds): Late effects of childhood cancer. Arnold, London pp 170-175.
- Hutter RVP, Shipkey FH, Tan CTC, et al. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia: a complication of therapy. *Cancer* 1960;13:288-307.
- Icher-De Bouyn C, Leclere J, Raimondo G, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003;97:3107-313.
- Jirtle RL, Anscher MS and Alati T. Radiation sensitivity of the liver. *Adv Radiat Biol* 1990;14:269-311.
- Knapp AB, Crawford JM, Rapoport JM, Gollan JL. Cirrhosis as a consequence of graft versus host disease. *Gastroenterology* 1987;92:513-519.
- Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, et al. Morbidity and mortality due to liver disease in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a 10-year prospective study. *Blood* 1997;90:3799-3805.
- McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:63-66.

- Parker D, Bate CM, Craft AW, et al. Liver damage in children with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma on oral maintenance chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980;4:121-127.
- Ravikumara M, Hill FGH, Wilson DC, et al. 6-Thioguanine-related chronic hepatotoxicity and variceal haemorrhage in children treated for acute lymphoblastic leukaemia – a dual-centre experience. *J Pediatr Gastroenterol* 2006;42:535-538.
- Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006;131:997-1002.
- Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 1999;341:14-21.
- Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood* 1999;93:3259-3266.
- Tefft M. Radiation related toxicities in National Wilms' Tumor Study Number 1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:455-463.
- Tomás JF, Pinilla I, García-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:649-655.
- Topley JM, Benson J, Squier MV, Chessells JM. Hepatotoxicity in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:393-399.
- Van der Poel CL, Reesink HW, Mauser-Bunschoten EP, et al. Prevalence of anti-HCV antibodies confirmed by recombinant immunoblot in different population subsets in the Netherlands. *Vox Sang* 1991;61:30-36.
- Vora A, Mitchell CD, Lennard L, et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomized trial. *Lancet* 2006;368:1339-1349.
- Yau JA, Zander AR, Srigley JR, et al. Chronic graft-versus-host disease complicated by micronodular cirrhosis and esophageal varices. *Transplantation* 1986;41:129-130.

Methoden

Zoekstrategie

Artikelen genoemd in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker en late-effectenboeken
 Korte Pubmed search
 Datum van samenvatting van literatuur: maart 2007

Werkgroepleden

Lever

Dr. D. Bresters, kinderarts hemato-oncoloog, LUMC (voorzitter)
 Drs. H. van der Pal, internist-oncoloog, AMC
 Prof. dr. P. Jansen, internist-hepatoloog, AMC
 Dr. A. Postma, kinderarts hemato-oncoloog, UMCG

Evidencesamenvatting

Dr. P. Post

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Milt

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Hyposplenisme uit zich in verminderde filtering van rode bloedcellen en bacteriën en gestoorde afweer tegen gekapselde micro-organismen. Patiënten met functionele of anatomische asplenie hebben een significant verhoogd risico op een overweldigende sepsis (postsplenectomie sepsis) m.n. door pneumococci en haemophilus influenza. Postsplenectomie-sepsis wordt gedefinieerd als sepsis, meningitis of pneumonie die gewoonlijk fulminant verloopt en dagen tot jaren na de splenectomie kan optreden (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Melles 2004).

De incidentie postsplenectomie-sepsis is afhankelijk van de leeftijd bij splenectomie, de duur van follow-up en de onderliggende ziekte. De kans op PSS is het hoogst bij kinderen, m.n. onder de leeftijd van 2 jaar en gedurende het eerste jaar na splenectomie. Er zijn echter publicaties van fulminante sepsis 20-40 jaar na splenectomie waaruit geconcludeerd wordt dat er levenslang een verhoogd risico bestaat (Melles 2004).

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van functionele asplenie na de behandeling van kinderkanker?

Wat zijn mogelijke risicofactoren?

Patiënten die in het verleden behandeld zijn voor een m.Hodgkin hebben dikwijls een splenectomie ondergaan. Bestraling over de milt, in het kader van conditioning voor een allogene HSCT of bij elke andere vorm van bestraling (bijvoorbeeld linkszijdige Wilms' tumor) kan leiden tot functionele asplenie. Gestoorde immuunrestitutie met functionele hyposplenie kan optreden na transplantatie van hemopoëtische stamcellen (HSCT) (Bunin 2005, Sinner 2004). Er is door de protocolcommissie besloten geen verdere aandacht aan deze problematiek te besteden omdat ernstige vertraging van immuunrestitutie in het algemeen optreedt in het kader van een chronische graft-versus-hostdisease na allogene stamceltransplantatie (Bunin 2005, Sinner 2004). De patiënt zal dan onder behandeling zijn van het transplantatiecentrum, zodat er al voldoende aandacht is voor deze problematiek.

In deze paragraaf zal worden ingegaan op het risico op functionele asplenie na oncologische behandeling, in het bijzonder miltbestraling. Na splenectomie is er uiteraard sprake van een asplenie. Verschillende overzichtsartikelen geven aan dat er na miltbestraling sprake kan zijn van een functionele asplenie (Van Dissel 2004, Halbertsma 2004, Price 2006, Brigden 1999). Hierbij zou m. Hodgkin een extra risicofactor zijn (Van Dissel 2004, Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Taskforce 1996). In de COG-richtlijnen (Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and Young adult cancers 2006) wordt verwezen naar een studie van Coleman et al (Coleman 1982). Deze studie betreft een studie na bestraling voor m.Hodgkin of NHL, 5 tot 16 jaar voor evaluatie. Bij 18 van de 20 overlevenden werden aanwijzingen gevonden voor functionele asplenie'

In een serie van 1897 overlevenden van m.Hodgkin, voornamelijk behandeld op volwassen leeftijd, kon voor de gecombineerde groep met status na splenectomie of miltbestraling een significant hogere sterfte aan infecties worden aangetoond dan voor de overige m.Hodgkin-overlevenden. Tussen de groepen na splenectomie en na miltbestraling werd geen significant verschil gevonden. Opgemerkt dient te worden dat in de analyse dood ten gevolge van alle vormen van infectie als eindpunt is gebruikt, en dat er slechts 24 gevallen van sterfte ten gevolge van infectie zijn geregistreerd (F.E. van Leeuwen, persoonlijke mededeling, data AvL en DdHK overlevenden).

Ten aanzien van een eventuele dosis-effectrelatie kan slechts worden opgemerkt dat er bij overlevenden van nefroblastomen een studie is verricht bij een serie van 14 overlevenden met bestraling op de linkerflank tot 22 Gy (Stevens 1986). Hierbij werden geen aanwijzingen gevonden voor functionele hyposplenie. Dit komt overeen met gegevens vanuit de PLEK van het EKZ/AMC waarbij bij 61 links bestraalde overlevenden, er 15 waren overleden. Daarvan 14 ten gevolge van recidief tumor, en 1 op basis van vasculaire insufficiëntie van de darmarteriën. Hierbij dient te worden

opgemerkt dat bij deze nefroblastoompatiënten de milt niet helemaal wordt meebestraald (persoonlijke mededeling F. Oldenburger, W. Dolsma, Disciplinegroep Radiotherapie SKION).

Hoe hoog is het risico op een ernstig verlopende infectie t.o.v. de normale populatie?

De kans op het optreden van een postsplenectomie-sepsis (PSS) na splenectomie varieert van 0.23 (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Davidson 2001) – 0.42 (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Davidson 2001, Cullingford 1991) per 100 persoonsjaren. De kans om tijdens het leven PSS te ontwikkelen zou voor een persoon zonder milt rond de 5% bedragen (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Singer 1973), hoewel andere studies soms lagere percentages aangeven (Holdsworth 1991). In deze laatste studie van Holdsworth et al over 5902 personen, waarvan 2947 < 16 jaar, bedraagt de cumulatieve incidentie voor personen met een splenectomie onder de leeftijd van 16 jaar 4.4% (Holdsworth 1991).

De meeste infecties treden op in de eerste jaren na splenectomie (bijna 30% in het eerste jaar, en 50% in de eerste 2 jaar) (Castagnola 2003). Ook zijn er echter late infecties beschreven, zoals in een kleine serie na splenectomie voor sferocytosis 0.69 gevallen per 1000 persoonsjaren (0.069 per 100 persoonsjaren), en 0.42 per 100 persoonsjaren in een studie met 1490 patiënten (Cullingford 1991). Twee reviews geven aan dat 26-42% van de ernstige infecties optreedt meer dan 5 jaar na splenectomie (Cullingford 1991, Holdsworth 1991).

In de studie van Cullingford et al over 7825 persoonsjaren wordt aangegeven dat er na splenectomie een 12.6x vergroot risico ten opzichte van de normale populatie bestaat op het ontwikkelen van een late sepsis (Cullingford 1991). In de review van Singer (Singer 1973) over 2795 patiënten is een schatting gemaakt op basis van verschillende aannames, waarbij voor de gehele groep ten opzichte van de normale populatie een grof geschat >200x verhoogd risico werd gevonden op een fataal verlopende sepsis.

Conclusie etiologie, prognose

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met radiotherapie een verhoogd risico hebben op functionele asplenie (Bridgen 1999, Coleman 1982, Van Dissel 2004, Halertsma 2004, Price 2006).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het risico op een sepsis na splenectomie rond de 5% bedraagt (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Singer 1973). Het risico op een sepsis is na een splenectomie 12.6 maal verhoogd ten opzichte van de normale populatie (Cullingford 1991).
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over het precieze beloop van miltschade jaren na behandeling voor kinderkanker.

Is er een adequate methode om functionele asplenie op te sporen?

Voor wat betreft de status na chirurgische verwijdering van de milt is er geen aanvullende diagnostiek noodzakelijk.

De aanwezigheid van Howell-Jolly bodies in de erythrocyten is een belangrijke aanwijzing voor de diagnose van asplenie of functionele hyposplenie (Melles 2004, Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Taskforce 1996, Halbertsma 2004, Brigden 1999, Sumaraju 2001, Lipson 1959). In een serie van 105 patiënten met een status na splenectomie werden bij 100% van de 102 analyseerbare personen Howell-Jolly bodies aangetoond (Lipson 1959). In deze studie zijn overigens geen controles meegenomen. Echter het aantal Howell-Jolly bodies is minder betrouwbaar bij milde vormen van hyposplenie.

Een mogelijk gevoeliger manier van aantonen van functionele hyposplenie is het aantonen van zogenaamde 'pitted RBC' (Coleman 1982, Corazza 1990, Pearson 1978, Pearson 1985). In een aantal kleinere series worden voor deze testen prachtige getallen gevonden (LR voor positieve test tussen 12 en oneindig, en LR voor negatieve test van 0, en eenmalig van 0.41). Hoewel waarden van pitted RBC's van > 5% dus vrijwel bewijzend zijn voor een zekere mate van functionele asplenie,

wordt door sommige auteurs (Melles 2004, Pearson 1978) aangegeven dat waarden van >12% indicatief zijn voor een volledige asplenie. In een studie bij 63 patiënten werden altijd Howell-Jolly bodies gevonden wanneer er sprake was van een percentage 'pitted RBC's' van boven de 8% (Corazza 1990).

Een nadeel van het bepalen van pitted RBC's is dat er 2000 erythrocyten geteld moeten worden voor een betrouwbaar resultaat met weinig inter-observervariatie. Daarmee is deze bepaling te bewerkelijk voor toepassing in de dagelijkse praktijk.

Conclusie diagnostiek

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van Howell-Jolly bodies in erythrocyten een belangrijke parameter is voor het diagnosticeren van functionele hyposplenie bij overlevenden van kinderkanker (Brigden 1999, Halbertsma 2004, Lipson 1959, Melles 2004, Sumaraju 2001, Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Taskforce 1996).
-----------------	--

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of bij andere patiëntengroepen?

Maatregelen ter preventie van PSS zijn onder te verdelen in 3 categorieën: immunoprofylaxe, antibiotische profylaxe en educatie. In een overzichtsartikel uit 2004 wordt verwezen naar verschillende artikelen waarin wordt aangetoond dat vaccinatie met een polysaccharide pneumococcon vaccin (PPV) effectief is voor het voorkomen van post-splenectomie/sepsis (Melles 2004). Dit betreft ook een studie bij kinderen (Melles 2004). In hetzelfde overzichtsartikel wordt aangegeven dat de effectiviteit van de Haemophilus influenzae type B/vaccinatie voor het voorkomen van een PSS minder duidelijk is (Melles 2004). Ook wordt vaccinatie tegen meningococcon groep C door de richtlijnen aangeraden (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Davies 2002, Halbertsma 2004), waarbij wordt aangegeven dat recent de immunogeniciteit van het vaccin bij individuen na splenectomie is aangetoond (Price 2006). Vaccinaties voor andere stammen door middel van een polysaccharidevaccin wordt, mede vanwege de beperkte beschermingsduur en de geografische verdeling van de stammen, in wisselende mate aangeraden (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Davies 2002). De verschillende richtlijnen geven tevens de indicatie voor een influenzavaccinatie aan (Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Davies 2002, Halbertsma 2004, Price 2006).

Aangezien vaccinatie geen bescherming biedt tegen alle serotypen pneumococcon wordt antibiotische profylaxe geadviseerd (Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Davies 2002, Halbertsma 2004, Price 2006) m.n. bij jonge kinderen en de eerste twee jaar na splenectomie. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat er geen eenduidige mening bestaat over de effectiviteit hiervan. Zo geeft de update van systematisch opgestelde richtlijnen aan dat er geen data zijn die het nut van antibiotische profylaxe onderbouwen of ondermijnen (Davies 2002). Een ander artikel (Price 2006) verwijst echter naar een placebogecontroleerde prospectieve multicenter studie onder sikkelcelanemiepatiënten jonger dan drie jaar, waarbij een 84% reductie werd gezien in de incidentie van pneumococconbacteriëmie.

Herhaalde voorlichting aan personen met een (functionele) asplenie wordt wenselijk geacht in vele richtlijnen, mede ook omdat een belangrijk deel van de patiënten zich niet bewust is van het verhoogde risico op infecties (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Davies 2002). Er wordt aangegeven dat voorlichting een maatregel is met aangetoonde effectiviteit (Van Dissel 2004, Melles 2004).

Conclusie therapie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat immunoprofylaxe, antibiotische profylaxe en voorlichting effectief zijn in het voorkomen van post-splenectomie sepsis (Castagnola 2003, Davidson 2001, Davies 2002, Van Dissel 2004, Halbertsma 2004, Melles 2004).
-----------------	--

Conclusies wetenschappelijk bewijs

Bij (functionele) asplenie bestaat er een verhoogd risico op het doormaken van een ernstig verlopende infectie. Het risico is het grootst in de periode kort na de splenectomie, maar blijft levenslang bestaan. Ter voorkoming van de ernstig verlopende infecties bestaan goede preventieve maatregelen, waarbij patiënteneducatie een belangrijke rol wordt toegedicht.

Functionele asplenie kan het meest praktisch worden aangetoond door te kijken naar de aanwezigheid van Howell-Jolly bodies in het perifere rode bloedbeeld. Functionele asplenie kan optreden na bestraling van de milt, zonder dat er data zijn die een dosis-effectrelatie aantonen.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

In het kader van deze richtlijn dient natuurlijk te worden opgemerkt dat het aantonen van rodebloedcelafwijkingen (de zogenaamde \square pitting \square functie (Sumaraju 2001)) in strikte zin niet gelijk gesteld kan worden aan een verminderde filterfunctie voor micro-organismen. Er is wel enig indirect bewijs dat er een correlatie bestaat. Zo is na splenectomie voor trauma aangetoond dat er minder vaak PSS optreedt dan voor de gehele bestudeerde populatie (Cullingford 1991, Holdsworth 1991). Bij een status na splenectomie na trauma worden lagere percentages 'pitted RBC's' aangetoond dan na splenectomie voor een hemato-oncologische aandoening, waarbij bij 5 patiënten ook met een nucleaire scan resten miltweefsel in het abdomen zijn aangetoond (Pearson 1978). Omdat het bepalen van 'pitted RBC's' geen routinebepaling is, is gekozen voor het screenen door middel van het bepalen van Howell-Jolly bodies op basis van de studie van Corazza (Corazza 1990) en andere bovengenoemde overwegingen.

Ook voor andere patiëntengroepen met mogelijk slecht functionerende miltresten wordt het aantonen van Howell-Jolly bodies gelijk gesteld aan de aanwezigheid van een functionele asplenie (Nagel 2005).

Referenties

- Brigden ML, Patullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection – an update. *Critical Care Med* 1999;27:836-842.
- Bunin N, DiDomenico C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Schwartz CL, Hobbie WL et al (eds) *Survivors of childhood and adolescent cancer. A multidisciplinary approach*. Springer, Berlin Heidelberg, 2005.
- Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenism or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003;71:319-326.
- Coleman CN, McDougall IR, et al. Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1982;96:44-47.
- Cullingford GL, Watkins DN, et al. Severe late postsplenectomy sepsis. *Br J Surg* 1991;78:716-721.
- Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001;6:657-660.
- Davies JM, Barnes R. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clinical Medicine* 2002;2:440-443.
- Dissel JT van, Kroon FP. Voorkomen van levensbedreigende infecties bij personen zonder (functionele) milt. *Ned Tijdschr Hematol* 2004;3:91-97.
- Halbertsma F, Weemaes C, et al. Familiaire, geïsoleerde congenitale asplenie: zeldzaam maar gevaarlijk; diagnostiek en preventieve strategieën. *Tijdschr Kindergn* 2004;72:239-242.

- Hoepelman IM, Rijkers GT, et al. Wat is het beleid voor en na splenectomie ten aanzien van Pneumovax®-injectie. Internisten Vademecum 2003 nummer 4.
- Holdsworth RJ, Irving AD, et al. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991;78:1031-1038.
- Lipson RL, Bayrd ED, et al. The post-splenectomy blood picture. *Am J Clin Pathol* 1959;32:526-532.
- Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and Young adult cancers. Version 2.0 March 2006. Children's Oncology Group. www.survivorshipguidelines.org
- Melles DC, De Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients; un update. *Netherlands J Med* 2004;62:45-52.
- Nagel BH, Williams H, et al. Splenic state in surviving patients with visceral heterotaxy. *Cardiol Young* 2005;15:469-473.
- Pearson HA, Johnston D, et al. The born-again spleen. Return of splenic function after splenectomy for trauma. *N. Engl J Med* 1978;298:1389-1392.
- Pearson HA, Gallagher D, et al. Developmental patterns of splenic dysfunction in sickle cell disorders. *Pediatrics* 1985;76(3):392-397.
- Price VE, Dutta S, et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Ped Blood Cancer* 2006;46:579-603.
- Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Perspectives in pediatric pathology* 1973;1:285-311.
- Skinner R, Leiper AD. Bone marrow transplantation. In: W.H.B. Wallace and D.M. Green (eds) *Late Effects of Childhood Cancer*. Arnold, London, 2004.
- Stevens M, Brown E, et al. The effect of abdominal radiation on spleen function: a study in children with Wilms' tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1986;3:69-72.
- V. Sumaraju, Smith LG, et al. Infectious complications in asplenic hosts. *Inf Dis Clin Noth Am* 2001;15:551-565.
- Therapy based long term follow up; Practice Statement. UKCCSG Late Effects Group. www.ukccsg.org
- Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Taskforce. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996;312:430-434.

Methoden

Zoekstrategie

Voor wat betreft het zoeken naar de wetenschappelijke bewijsvoering heeft de groep zich in eerste instantie gericht op de twee recente boeken (Bunin 2005, Skinner 2004) over late behandelingseffecten om te zien of er buiten het kader van de (allogene) stamceltransplantaties enige aanwijzingen waren voor het bestaan van langdurige afweerstoornissen. Hiervoor werden geen aanwijzingen gevonden.

Ten aanzien van het beleid bij (functionele) asplenie is besloten dat er al vele jaren consensusrichtlijnen bestaan gericht op deze problematiek. In eerste instantie is daarop een aantal (niet systematisch verzamelde) richtlijnen vergeleken (Castagnola 2003, Van Dissel 2004, Melles 2004, Davidson 2001, Davies 2002, Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Taskforce 1996, Hoepelman 2003, Halbertsma 2004, Price 2006). Literatuur waarnaar werd verwezen is deels en niet systematisch geanalyseerd. Hetzelfde is gedaan met de literatuurverwijzingen uit de richtlijnen van de COG (Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers 2006) en de UKCCSG (Therapy based long term follow up; Practice Statement). Datum van samenvatting van literatuur: maart 2007.

Werkgroepleden

Milt

- Dr. C. van den Bos (EKZ/AMC) (voorzitter)
- Dr. R. Bredius (LUMC)
- Dr. J. Bökkerink (UMCN)
- Drs. A. Versluys (WKZ UMCU)

Dr. J. Groot-Loonen (UMCN)
Redactie: dr. L. Kremer, drs. R. Mulder, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Neurologie

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Neurologische late effecten van kinderkanker op de kinderleeftijd betreffen vooral kinderen met hersentumoren. Een groot deel van deze effecten is reeds waarneembaar ten tijde van en/of vroeg na de behandeling. Men dient echter alert te zijn op nieuwe tot nog toe onbekende of weinig frequente late effecten. Over een deel van de late effecten op langere termijn is nog onvoldoende bekend, mede gezien het feit dat de behandeling van kinderhersentumoren continu aan verandering onderhevig is. Ook blijken overlevenden in de loop van de tijd meer/cumulatieve klachten/problemen te ervaren (Hudson 2003).

Centraal-zenuwstelseltumoren hebben specifieke neurologische gevolgen door groei en/of compressie van hersenweefsel. De symptomatologie en vaak ook de late effecten zijn afhankelijk van de lokalisatie van de tumor. Tevens kan schade optreden als gevolg van verhoogde intracraniale druk door de tumor of door een obstructieve of communicerende hydrocephalus.

Bij circa 40% van de overlevenden van een hersentumor is er sprake van meervoudige chronische medische problematiek (Benesch 2006, Hudson 2003, Lannering 1990, Sonderkaer 2003). Veel van de neurologische problemen bestonden reeds bij diagnose en kort na de behandeling. Een deel van deze patiënten wordt voor deze aspecten al in een zorgtraject vervolgd. Beoordeling binnen een PLEK- of LATER-polikliniek blijft desalniettemin relevant, omdat naar specifieke verschijnselen wordt gezocht in plaats van dat klachtgestuurde zorg wordt geleverd. Circa 10% van de patiënten is chronisch hulpbehoevend en is niet in staat tot zelfstandig wonen en werken; een deel van hen is rolstoelafhankelijk (Benesch 2006). Dergelijke hulpbehoevendheid wordt vaak veroorzaakt door een combinatie van neurologische symptomatologie en neuropsychologische schade. Dit laatste aspect wordt in een ander deel van de richtlijn beschreven (Aarsen 2005, Kiehna 2006, Moore 2005).

De neurologische late verschijnselen zijn te onderscheiden in 1. uitvalsverschijnselen op anatomische basis, 2. symptoom uitval met neuropsychologische verschijnselen.

1. Uitvalsverschijnselen op anatomische basis

- Cerebellair: evenwichtsstoornissen, coördinatiestoornissen, dysarthrie
- Piramidaal: motorische uitvalsverschijnselen (parese, paralyse), al dan niet gepaard met tonusregulatiestoornissen
- Extrapiramidale bewegingsstoornissen
- Hersenzenuwuitval: spraak-, slik-, mimiek-, oogbewegingsstoornis, gezichtsvelduitval, evenwichtsstoornis
- Hypothalaamsyndroom
- Gestoorde sensibiliteit
- Slaapstoornissen, zoals hypersomnolentie, maar ook in- of doorslaapstoornissen
- Perifere neuropathie
- Stoornissen van visus of gehoor (zie desbetreffende hoofdstukken)

2. Symptomencomplexen, al dan niet presymptomatisch

- Epilepsie
- Drainproblematiek
- Radiatienecrose
- Radiculaire problemen na de radiotherapie door deformatie/verkorting van de wervelkolom

3. Algemene effecten-uitval met neuropsychologische verschijnselen

- Stoornis van hogere corticale functies (apraxie, agnosie, taalstoornissen)
- Gedragsregulatiestoornis tempo- en/of aandachtsstoornis
- Stoornis van geheugenfuncties

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van neurologische late effecten na behandeling voor kinderkanker?

Late effecten door locatie van de hersentumor en/of neurochirurgie

Evenwichtsstoornis dan wel coördinatieprobleem wordt bij 30% (10-50) van de patiënten vermeld, hoofdzakelijk bij patiënten met een tumor van de achterste schedelgroeve (Benesch 2006, Grill 2004, Lannering 1999). Bij circa 10-30% van deze patiënten treedt een posterior fossasyndroom op met een spectrum aan tijdelijke verschijnselen binnen enkele dagen, zoals onder meer het cerebellair mutisme en dysarthriesyndroom (CMD) (Catsman 1999, Grill 2004, Robertson 2006). Hoewel een groot deel van deze symptomen verdwijnt, kunnen de spraakontwikkeling en motoriek blijvend verstoord zijn. CMD is tevens een risicofactor voor cognitieve en gedragsstoornissen op langere termijn, passend binnen het cerebellair cognitief affectief syndroom en leidt tot een significant minder goede kwaliteit van leven in vergeleken met patiënten met een supratentoriële tumor (Aarsen 2004, Aarsen 2006, Schmahmann 1998).

Focale/motorische uitvalsverschijnselen treden bij circa 30-40% van de patiënten met een (supratentoriële) hersentumor of myelumtumor op. In geval van spasticiteit kunnen op termijn eveneens dystonieën optreden met indicatie tot behandeling (Packer 2003).

Hersenzenuwuitval betreft circa 20% van de patiënten met oogbewegingsstoornissen en 5-10% met een facialisparesis. Zintuiglijke stoornissen betreffen de visus (11%) of het gehoor (7%) en zelden is er sprake van anosmie (Benesch 2006).

Hypothalaamsyndroom kan optreden na resectie van een midline tumor in de hypothalamusregio (circa 5% van de patiënten). Dit syndroom wordt gekenmerkt door een zeer sterke slaapbehoefte (hypersomnolentie), temperatuurregulatiestoornissen en inspanningsintolerantie (Anderson 2003). Tevens kan er sprake zijn van eetstoornissen en dwangmatig gedrag, leidend tot vaak ernstige adipositas. Dit laatste is uitermate belastend voor de overlevende alsmede zijn omgeving.

Epilepsie treedt op bij 10-20% van de kinderen met een hersentumor, met name bij supratentoriële corticale laesies (Lannering 1990, Khan 2005). De epileptische aanvallen worden minder of verdwijnen na resectie van de tumor. Eventuele resterende epileptische aanvallen (30%) zijn met medicatie meestal goed onder controle te houden. In de algemene bevolking is de incidentie voor epilepsie 3.9 per 1000 op de kinderleeftijd en 7.1 per 1000 bij volwassenen (Hirtz 2007). Na een hersentumor op de kinderleeftijd persisteert bij circa 10% van hen de epilepsie (Kahn 2005).

Persisterende intracraniele drukverhoging op basis van een hydrocephalus wordt verholpen met een drain/3e ventriculocisternostomie bij circa 30-40% van de kinderen. Behandeling is meer frequent nodig bij tumoren van de achterste schedelgroeve (Grill 2004).

Misvorming van de wervelkolom, met potentiële radioculopathieën als gevolg, ontstaat bij 35% van de patiënten na een tumor van het myelum. Dit is zeldzaam maar bij het merendeel van deze kinderen relevant omdat de meeste kinderen laaggradige tumoren hebben en langdurig overleven (Jallo 2003).

Late effecten door radiotherapie

Radiatienecrose treedt bij circa 0.1-1% van de patiënten op na radiotherapie, meestal in de eerste 3 jaar na behandeling, maar kan zelden ook later – in elk geval tot circa 10 jaar na therapie – optreden (Anderson 2003).

Leuco-encephalopathie kan een gevolg zijn van bestraling, vooral indien de dosis meer dan > 20 Gy bedroeg, en bij TBI met fractiedoseringen boven 2.0 Gy. De aandoening is ernstiger als naast de bestraling nog hoge dosis of intrathecaal methotrexaat werd toegediend. Met name de radiologische afwijkingen zijn ernstig, het klinisch beeld op latere leeftijd is nog niet nader gespecificeerd (Moore 2005).

Late effecten door chemotherapie (Anderson 2003)

Vincristine veroorzaakt een symmetrische voornamelijk sensorische neuropathie die meestal na 4-6 maanden begint te herstellen. Op de kinderleeftijd kan tijdelijk een tragere motorische ontwikkeling ontstaan. Een zeer klein deel van de patiënten ontwikkelt motorische uitvalsverschijnselen tot zelfs een tetraparesis toe met areflexie analoog aan het Guillain Barrésyndroom. Een Raynaud-fenomeen treedt vooral op bij volwassenen na vincristinegebruik.

Methotrexaat kan aanleiding geven tot leucoencephalopathie, zowel na intrathecale toediening als na hogere intraveneuze doses, en is ernstiger wanneer tevens radiotherapie werd gegeven. De

radiodiagnostische afwijkingen correleren niet goed met de (cognitieve) klinische effecten. Het klinisch spectrum van leuco-encefalopathie op latere leeftijd is nog niet goed bekend.

Conclusie etiologie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op late neurologische schade bij kinderen met hersentumoren is verhoogd (Anderson 2003, Hudson 2003, Packer 2003, Armstrong 2009).
-----------------	--

Wat zijn de risicofactoren voor neurologische late effecten?

- Jonge leeftijd: late effecten zijn over het algemeen ernstiger naarmate de leeftijd bij diagnose lager is (Suc 1990).
- Tumor residu.
- Risicofactoren voor epilepsie zijn laaggradige tumoren met residu, supratentoriële localisatie en hydrocephalus (Kahn 2005).
- Laaggradige tumoren met tumorresidu bijvoorbeeld in hersenstam, thalamus of hypothalamus, myelum, tractus opticus geven blijvend een risico op complicaties/neurologische verslechtering.
- Locatie van de tumor: cerebellaire tumoren en vooral vermislocatie met een tumordoorsnede > 5 cm leiden tot een verhoogd risico op een posterior fossasyndroom (PFS) (Catsman 1999).
- Supratentoriële tumoren (en residu): epilepsierisico.
- Radiotherapie: radiatienecrose kan ongeacht de locatie van het bestralingsveld optreden en treedt vaker op bij hogere doses radiotherapie en fracties > 2 cGy/dag.
- Hydrocephalus: ventriculoperitoneale (VP) drain is bij circa 40% van de patiënten nodig vanwege hydrocephalus ten gevolge van obstructieve tumoren (van de 4e ventrikel) of gemetastaseerde tumoren. De laatste tijd wordt vaker gebruikgemaakt van 3e ventriculocisternostomie in plaats van een drain (Grill 2004, Schouten 2004). De ventrikelwijdte neemt na een ventriculostomie meestal minder af dan na VP-drain. Het effect van persisterende (milde) verwijding van de centrale liquorruimtes op cognitieve functies in vergelijking met behandeling met een VP-drain is nog onbekend.
- Jonge leeftijd ten tijde van de therapie en centraalzenuwstelselleukemie zijn risicofactoren voor methotrexaat encefalopathie.
- Leucencefalopathie na radiotherapie ontstaat vaker bij patiënten met jonge leeftijd ten tijde van de bestraling, combinatie met hoge dosis methotrexaat en hydrocephalus.
- Chemotherapie. De methotrexaat encefalopathie treedt met name op na hogere doses, intrathecale toediening en voorafgaande bestraling, met name bij ALL. De neuropathie na vincristine blijkt niet dosis- of leeftijdsafhankelijk te zijn (Hartman 2006).

Wat is het beloop van neurologische schade in de tijd?

Hersentumoren

De schade die als gevolg van (de behandeling van) een hersentumor ontstaat, is vaak reeds bij het einde van de behandeling aanwezig. De meeste afwijkingen persisteren, hoewel in de loop van de tijd soms (enig) herstel kan optreden, met name van CMD en epilepsie. Spastische parese kan overgaan in dystonie. Hersenzenuwuitval is meestal blijvend, evenals evenwichtssproblemen, tremoren en/of coördinatieproblemen na een tumor in de achterste schedelgroeve. Gezichtsvelduitval herstelt zich meestal niet en kan in de loop van de tijd zelfs verslechteren.

Vincristine-neuropathie

Neuropathie ten gevolge van vincristine kan in de eerste tijd na de behandeling tot een vertraging in de motorische ontwikkeling leiden (Hartman 2006). Verlaagde knie- en peesreflexen blijven langer bestaan bij circa 20% van de patiënten, doch klinische consequenties hiervan zijn niet bekend.

Conclusie prognose

Niveau 2	Het is aannemelijk dat neurologische problematiek na de behandeling van een hersentumor merendeels persisteert (Kahn 2005, Hartman 2006, Ozgur 2006, Aarsen 2006, Anderson 2009).
-----------------	---

Is er een adequate methode om neurologische schade op te sporen?

Neurologische anamnese en gestructureerd neurologisch onderzoek inclusief documentatie zijn methodes om nieuwe afwijkingen te onderkennen (inclusief specifieke vragen die op vincristine-neuropathie wijzen).

Gestructureerde ADL-vragenlijst

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	Het is de mening van de werkgroep dat de diagnostiek naar neurologische restschade na een hersentumor dient te worden uitgevoerd met specifieke anamnesevragen en een neurologisch onderzoek.
-----------------	---

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of mogelijk bij andere patiëntengroepen?

Diverse uitvalsverschijnselen in de ruimste zin van het woord kunnen de (zelfstandig) algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) van de patiënt belemmeren. Doordat de sociaalmaatschappelijke eisen met de leeftijd veranderen kunnen beperkingen soms pas op latere leeftijd manifest worden. Reguliere screening in de loop van de tijd is dus zinvol. Ondersteunende adviezen, ergo en/of fysiotherapeutische begeleiding, aanpassingen in woon-, school- en werksituaties kunnen deze problematiek hanteerbaar maken.

Diverse uitvalsverschijnselen kunnen leiden tot (compensatoire) hypertrofie en atrofie van spiergroepen, waarvoor voorlichting en fysiotherapeutische begeleiding wenselijk zijn. In de loop van de tijd kunnen deze uitvalsverschijnselen tot wisselende problemen leiden, mede afhankelijk van de werk/leefomstandigheden van de patiënt. Hypokinetische rigiditeit kan bijvoorbeeld medicamenteus behandeld worden. Bij spasticiteit kan een indicatie ontstaan voor medicamenteuze interventie dan wel behandeling met botox.

Conclusie therapie

Niveau 4	De mening van de werkgroep is dat vroegtijdige herkenning van problemen en ondersteunende behandeling de kwaliteit van leven gunstig kunnen beïnvloeden.
-----------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Overlevenden van hersentumoren, in het bijzonder zij die craniële of craniospinale bestraling hebben ondergaan, hebben een aanzienlijk risico op ernstige en complexe late effecten op somatisch (neuro-endocrien, neurologisch) en neuropsychologisch gebied. Veel van deze overlevenden zullen al vanaf de behandelingsfase intensieve begeleiding krijgen van (kinder)neuroloog, revalidatiearts, (neuro)psycholoog en andere zorgverleners. In die gevallen is aanvullend onderzoek via de LATER-poliklinieken veelal niet geïndiceerd. Echter juist bij overlevenden die op zoveel verschillende gebieden te kampen hebben met late effecten en met verschillende zorgverlenende disciplines, bestaat de behoefte aan een coördinator, die de onderlinge communicatie bewaakt en aanspreekpersoon voor de overlevenden en zijn/haar verzorgers kan zijn. Hier lijkt bij uitstek een rol te liggen voor de LATER-poli's.

Referenties

- Aarsen FK, Paquier PF, Reddingius RE. Functional Outcome after Low-Grade Astrocytoma Treatment in Childhood; *Cancer* 2006;106:396-402.
- Aarsen FK, Van Dongen HR, Paquier PF. Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology* 2004;62:1311-1316.
- Anderson NE. Late complications in childhood central nervous system tumour survivors. *Curr Op in Neurol* 2003;16:677-683.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, et al. Long-Term Outcomes Among Adult Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI* 2009;101(13):946-958;
- Benesch M, Lackner H, Sovinz P, Suppan E, Schwinger W, Eder H, Dornbusch J, et al. Late sequelae after treatment of childhood low-grade gliomas: a retrospective analysis of 69 long-term survivors treated between 1983-2003. *J Neuro-Oncol* 2006;78:199-205.
- Catsman-Berrevoets CC, Dongen HR van, Mulder PGH, Paz y Geuze D, Paquier PF, Lequin MH. Tumour type and size are high risk factors for the syndrome of "cerebellar" mutism and subsequent dysarthria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:755-757.
- Duffner P in Wallace H, Green D. Late effects of childhood cancer, *Publ Arnold* 2004 Ch 2a, pp 5-17.
- Gall R, Denniston R, Hookway N, et al. The PEDI has better psychometric properties than the WeeFIM, and is therefore the instrument of choice for measuring individual self care outcomes in children with acquired brain injury aged between 6 months and 7.5 years. 2006, www.otcats.com
- Grill J, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Sainte-Rose C, Hartmann O, Kalifa C, et al. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. *J Neurosurg* 2004;(Ped 2)101:152-158.
- Hartman A, Bos C van de, Stijnen T, Pieters R. Decrease in Motor Performance in Children with Cancer Is Independent of the Cumulative Dose of Vincristine. *Cancer* 2006;106:1395-1401.
- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy, K, et al. How common are the □common□ neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:226-237.
- Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, Yeazel M, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer, a report from the childhood cancer survivor study. *JAMA* 2003;290:1583-1592.
- Jallo GI, Freed D, Epstein F. Intramedullary spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2003;19:641-649.
- Kahn RB, Hunt DL, Boop FA, Sanford RA, Merchant TE, Gajjar A, Kun LE. Seizures in children with primary brain tumors: incidence and long-term outcome. *Epilepsy Research* 2005;64:85-91.
- Khan RB, Boop FA, Onar A, Sanford RA. Seizures in children with low-grade tumors: outcome after tumor resection and risk factors for uncontrolled seizures. *J Neurosurg* 2006;104:377-382.
- Kiehna EN, Mulhern RK, Li C, Xiong X, Merchant TE. Changes in attentional performance of children and young adults with localized primary brain tumors after conformal radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov 20;24:5283-5290.
- Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E. Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. *Med Ped Oncol* 1990;18:304-310.
- Moore BD. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Ped Psychol* 2005;30:51-63.
- Philip PA, Ayyangar R, Vanderbilt J, Gaebler-Spira DJ. Rehabilitation outcome in children after treatment of primary brain tumor. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 Jan;75(1):36-39.
- Ozgun BM, Berberian J, Aryan HE, Meltzer HS, Levy ML. The pathophysiologic mechanism of cerebellar mutism. *Surg Neurology* 2006;66:18-25.
- Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:3255-3261.
- Ribi K, Rely C, Landolt MA, Alber FD, Boltshauser E, Grotzer MA. Outcome of medulloblastoma in children long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics* 2005;357-363.
- Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Sposto R, Packer RJ, Gajjar A, Dias MS, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 2006;105:444-451.

Schmahmann Suc E, Kalifa C, Brauner R, Habran JL, Terrier-Lacombe MJ, Vassal G, Lemerle J. Brain tumours under the age of three, the price of survival, a retrospective study of 20 long-term survivors. *Act Neurochir (wien)* 1990;106:93-98.

Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-579

Sønderkaer S, Schmiegelow M, Carstensen H, Nielsen LB, Müller J, Schmiegelow K. Long-term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only. *J Clin Oncol* 2003;21:1347-1351.

Methoden

Zoekstrategie

Korte Pubmed search

Update literatuursamenvatting augustus 2009

Werkgroepleden

Neurologie

Dr. A. Schouten-van Meeteren (voorzitter)

Dr. A. Hartman

Dr. C. Catsman-Berrevoets

Dr. A. den Delver-Meester

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Neuropsychologie

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Deze richtlijn heeft betrekking op de late en blijvende neuropsychologische gevolgen van kanker(behandeling) op de kinderleeftijd. Onder neuropsychologische gevolgen verstaan we verkregen tekorten, dysfuncties, of stoornissen van cognitie, gedrag en sociaalemotioneel functioneren indien veroorzaakt door een afwijking of verandering in hersenstructuur of -functie. Een andere veelgebruikte term is *neurocognitieve schade* maar deze dekt niet geheel de lading. De neuropsychologische richtlijnen verschillen van de algemene psychosociale richtlijnen in de *oorzaak* van de late gevolgen; bij psychosociale gevolgen worden deze niet primair veroorzaakt door (veronderstelde) hersenschade.

Hoe hoog is het risico op neuropsychologische schade, wat zijn risicofactoren en wat is het beloop in de tijd?

Het grootste risico op neuropsychologische schade geldt voor overlevenden van een hersentumor, voor overlevenden die zijn behandeld met schedelbestraling (i.h.a. vanwege een hersentumor of in het kader van CZS-prophylaxe/behandeling van leukemie) maar ook, zij het in mindere mate, voor hen die behandeld zijn met neurotoxische cytostatica (Moore 2005, Butler 2006, Packer 2002, Mulhern 2003, Armstrong 2009).

1. Hersentumor

a. Inleiding/Algemeen

Kinderen met een hersentumor vormen een zeer heterogene groep; hun kwaliteit van leven op lange termijn varieert van geheel normaal tot ernstig aangetast in elk domein van functioneren.

Neuropsychologische late effecten zijn afhankelijk van ziekte (lokalisatie tumor), behandeling (chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie) en biografische variabelen, m.n. leeftijd. Het neuropsychologische beloop kan voor subgroepen sterk van elkaar verschillen, variërend van uitval die bij diagnose of direct postoperatief ontstaat of pas geleidelijk na jaren duidelijk wordt. Initiële symptomen als epilepsie en hydrocephalie kunnen zich ook veel later in het beloop (opnieuw) ontwikkelen, met (nieuwe) blijvende gevolgen voor het neuropsychologisch functioneren. Een belangrijk begrip is growing into deficit waarmee wordt bedoeld dat op de kinderleeftijd verkregen schade later in toenemende mate tot problemen en steeds grotere achterstand leidt.

Enkele algemene uitkomsten zijn (Moore 2005, Butler 2006, Packer 2002, Mulhern 2003, Ribí 2005, Reimers 2003, Palmer 2001, Andersen 2000):

1. Bij kinderen bestraald op het cerebrum, vooral op jonge leeftijd, verslechteren diverse cognitieve functies en gaat (mede daardoor) het IQ achteruit (zie ook verder).
2. Ook zonder bestraling echter komen cognitieve dysfuncties voor, in verschillende gradaties en combinaties, door schadelijke invloed van ziekte, hydrocephalie en peri-, -en postoperatieve complicaties.
3. Een hoog percentage van deze kinderen heeft schoolproblemen (Mabbott 2005, Beebe 2005).
4. Fuemmeler gaf een kritisch overzicht van gedrags- en emotionele problemen en sociale aanpassing na overleving van een hersentumor (Fuemmeler 2002). Meest opvallend was de grote variatie in vóórkomen (25 tot 93%) van psychosociale problemen.

b. Risicofactoren & schedelbestraling; aard en beloop van stoornissen. Bij een kind dat op jonge leeftijd op het gehele brein wordt bestraald ontstaat vrijwel altijd blijvende neuropsychologische schade; de definitie van 'jong' varieert van nul tot vier à zeven jaar maar schade valt ook boven die

leeftijd zeker niet uit te sluiten (Reimers 2003). Een slechtere uitkomst voor de jongste leeftijdsgroep is niet verwonderlijk omdat het jonge brein gevoeliger is voor diffuse neurotoxiciteit, waardoor potentieel de myelinisatie, synaptogenese en uitgroei van dendrieten worden bedreigd. Naast jonge leeftijd is de schade dosisafhankelijk (Fuss 2000, Armstrong 2009). De cognitieve effecten van schedelbestraling zijn diffuus, dat wil zeggen dat er naast een daling van het IQ vaak tekorten worden gevonden op het gebied van aandacht, leren en geheugen, tempo en efficiency van informatieverwerking, executief functioneren en visuomotoriek (Briere 2008, Maddrey 2005). Dit past, behalve bij vaatschade leidend tot ischemie, vooral bij schade van witte stof door demyelinisatie (Mulhern 2001). Bij bestraalde patiënten is het probleem niet dat eerder verworven kennis geheel verloren gaat of dat de ontwikkeling stil blijft staan maar dat gezonde leeftijdsgenoten nieuwe kennis en vaardigheden sneller verwerven en beter onthouden. Daardoor kan het verschil met de leeftijdsnorm steeds groter worden en een dalend IQ worden verklaard. De late schade is irreversibel en ontstaat geleidelijk vanaf een jaar na de radiotherapie; na een fase van achteruitgang ontstaat stabilisatie maar zeer late effecten kunnen tot nieuwe of nog onbekende problemen leiden.

c. Enkele specifieke aandoeningen gerelateerd aan een hersentumor zijn:

1. Het *cerebellair cognitief-affectief syndroom*, in incidentie variërend van 2 tot 30% (Levisohn 2000, Aarsen 2004). Dit syndroom manifesteert zich primair als een taal/spraakstoornis of (vrijwel) volledig mutisme, meestal gepaard gaande met neurologische uitval en soms met gedragsstoornissen, vlak na de chirurgische verwijdering van een (grote) tumor uit het cerebellum (vooral bij betrokkenheid van de vermis en bij adherentie aan de hersenstam). Kenmerkend is het symptoomvrije interval van 24-48 uur direct na de operatie waarna de uitval zich acuut ontwikkelt. Dit cerebellaire syndroom is een ernstige complicatie en is niet altijd geheel reversibel.
2. Tumoren (ook zonder) bestraling van het *diëncephalon* (hypothalamusregio) veroorzaken vaak klachten over het dagelijks functioneren en het geheugen, socialemotionele dysregulatie en conflicten op het werk of angst en depressie terwijl deze kinderen meestal niet zijn bestraald (Waber 2006, Sands 2005).
3. Bij *obstructieve hydrocephalie* passen initieel symptomen als initiatiefverlies, vermoeidheid, gedragsveranderingen en achteruitgang in schoolprestaties.

2. Leukemie

Met leukemie wordt hier steeds, tenzij anders vermeld, acute lymfatische leukemie (ALL) bedoeld. De electieve behandeling van het CZS bestond tot 1984 uit schedelbestraling en chemotherapie, daarna in de meeste gevallen alleen uit chemotherapie.

a. Leukemiebehandeling met schedelbestraling (en chemotherapie)

Uit veel buitenlands en Nederlands onderzoek is gebleken dat bestraalde ALL-patiënten cognitief minder goed functioneren, zowel in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten als patiënten die alleen met chemotherapie waren behandeld (Butler 2006, Packer 2002, Mulhern 2003, Moleski 2000, Kingma 1993, Kingma 2001). De patiënten behandeld volgens het SNWLK-protocol ALL 5 zijn nu volwassen en de schedelbestraling van ongeveer 25 jaar geleden heeft grote invloed op hun huidige kwaliteit van leven (Blauwbroek 2007). Sommige neuropsychologische studies vonden wel, andere geen betere uitkomst voor kinderen die werden behandeld met 18 i.p.v. 25 Gy; vooral in de Waber-studies werd geen invloed van 18 Gy (in combinatie met chemotherapie) op het IQ gevonden (Waber 2007).

b. Leukemiebehandeling met alleen chemotherapie.

Een behandeling met alleen chemotherapie lijkt altijd gunstiger te zijn dan een behandelprotocol met schedelbestraling, zelfs als hoge doseringen chemotherapie worden gebruikt (Spiegler 2006, Butler 2006, Packer 2002, Mulhern 2003).

In Nederland wordt sinds 1984 voor electieve CZS-behandeling voor ALL geen schedelbestraling meer toegepast. Bij longitudinale en/of prospectieve studies werden bij kinderen die aldus werden behandeld (protocollen SNWLK/SKION 6, 7, 8 en 9) geen, of op een enkele test iets lagere scores gevonden in vergelijking met de normgroep, die bestond uit gezonde broers en zussen, met tot nu de dezelfde schoolniveaus (Kingma 2002, Jansen 2008). Uit deze laatste, prospectieve Nederlandse multicenterstudie met een controlegroep van gezonde leeftijdsgenoten en een uitgebreide testbatterij

bleek dat 49 patiënten bijna 5 jaar na diagnose grotendeels gemiddelde prestaties leveren, net als hun gezonde broers en zussen, t.a.v. intelligentie, geheugen, visuomotoriek, aandacht en tempo en executief functioneren. Verder leken kinderen die bij het eerste onderzoek bij diagnose door klachten niet alle testen konden maken 5 jaar later nog altijd minder goed te presteren bij aandachtstaken. Deze kinderen vormen mogelijk, vanwege minder mentale reserve, motivatie of doorzettingsvermogen een risicogroep. Jongere patiënten behaalden iets lagere scores dan oudere patiënten maar dit verschil was, mogelijk door het kleine aantal, niet significant (Jansen 2008). Hiermee in tegenstelling zijn de uitkomsten van een retrospectieve studie naar verschillende aspecten van het cognitief en schools functioneren en het gedrag van kinderen behandeld volgens de SNWLK/SKION-protocollen 6,7,8 en 9 (Buizer 2005, Buizer 2005a). Zij vonden i.v.m. gezonde leeftijdsgenoten en kinderen behandeld voor een Wilms' tumor bij de groep leukemiepatiënten een slechtere aandacht en visuomotoriek maar er werd geen onderscheid tussen de 4 protocollen gemaakt. Bij enkele longitudinale neuropsychologische studies van de afgelopen 10 jaar werden meestal geen significante of ecologisch relevante cognitieve achteruitgang gezien na alleen chemotherapie (Carey 2006, Espy 2001, Moore 2000). De diversiteit bij de crosssectionele studies is dermate groot dat geen eensluidende conclusie valt te trekken. Er worden even vaak wel verschillen tussen patiënten en normgroepen, als geen verschillen gevonden voor zowel intelligentie als specifieke cognitieve functies.

c. Risicofactoren, aard van schade en stoornissen

Een jonge leeftijd, waarbij de definitie van "jong" varieert van 4 tot 7 jaar, is bij bestraalde leukemiepatiënten de belangrijkste risicofactor voor mentale schade en het daaruit voortkomende lagere schoolniveau (Kingma 2000). Voor kinderen behandeld met chemotherapie is een leeftijdseffect minder eenduidig. Sommigen vonden lagere scores bij jongere kinderen (Von der Weid 2003, Lesnik 1998, Buizer 2006, Buizer 2005, Buizer 2005a), maar door Jansen en Kingma werd geen effect voor leeftijd gevonden (Kingma 2002, Jansen 2008). Kaleita et al vonden bij 30 kinderen < 12 maanden bij diagnose die met zeer hoge doses in MTX en IT cytarabine en MTX waren behandeld, enkele jaren later een normale cognitieve ontwikkeling (Kaleita 1999). Patiënten behandeld voor een *meningeaal recidief*, of *acute myeloïde leukemie* voor zover TBI en MBT deel uitmaken van de behandeling, zouden ook meer kans hebben op cognitieve schade dan bij een standaardbehandeling (Leung 2000, Phipps 2000).

Voor zover cognitieve effecten van leukemiebehandeling werden gevonden waren deze, onafhankelijk van de oorzaak, net als bij behandeling voor een hersentumor diffuus, d.w.z. er werden bijv. een lichte daling van het IQ of tekorten gezien op het gebied van aandacht, geheugen, tempo van informatieverwerking en visuomotoriek. Er bestaat geen duidelijk verschil tussen de aard van effecten van bestraling voor ALL of voor een hersentumor, behalve dat de effecten door de lagere dosering bij ALL minder groot zijn (Langer 2002). Als zich schoolproblemen voordeden betreft dit bij bestraalde en onbestraalde kinderen vooral rekenproblemen en klachten over de aandacht. Bij bestraalde en eventueel onbestraalde kinderen behandeld voor ALL is schade aan de witte stof de oorzaak van de cognitieve dysfuncties (Paätko 2000, Kingma 1993).

3. Overige neurotoxische chemotherapie

De bekendste effecten van enkele veel gebruikte chemotherapeutica zijn:

Methotrexaat (MTX), vooral na intrathecale of hooggedoseerde systemische toediening (>1000 mg., met leucovorin rescue), geeft het meeste risico op mentale (sub)acute of langetermijnveranderingen (Moe 2000). Sommigen vonden dat patiënten die met een hogere dosering MTX waren behandeld slechter presteerden bij diverse testen dan kinderen die met lagere doseringen werden behandeld, anderen vonden geen dosiseffect (Montour-Proulx 2005, Buizer 2005, Carey 2006). Spiegler vond echter zelfs bij zeer hoge doseringen i.v. MTX (8-33 gram), in combinatie met IT MTX, geen schadelijke effecten voor IQ, geheugen en schoolprestaties (Spiegler 2006).

De tijdelijke effecten van *corticosteroiden* zoals prednison en dexamethason op gedrag en stemming zijn al geruime tijd bekend maar eventuele permanente gevolgen zijn nog niet uitvoerig onderzocht (Stuart 2005, Brown 1998). Langdurige en systemische toediening van corticosteroiden, waarbij de effecten van dexamethason sterker zijn dan van prednison, kan misschien het geheugen aantasten

(Alderson 2002, Waber 2000). De schadelijke effecten van MTX en schedelbestraling zijn al lange tijd bekend maar ook de potentiële interactie van deze twee modaliteiten met corticosteroiden is beschreven (Mullenix 2004).

Bij *vincristine* wordt frequent een perifere neuropathie gezien waardoor zowel grove als fijne motoriek gedurende jaren kan worden aangetast (Kingma 2002, Buizer 2005a). Dit vertaalt zich o.a. in een slecht handschrift en slechte prestaties bij gymnastiek maar ook in een soms (blijvende) houterige motoriek tot jaren na de behandeling. Mahone verklaarde problemen met handmotoriek en perceptuele timing echter door schade aan het fronto-cerebellaire systeem, ook bij kinderen met leukemie die alleen met chemotherapie waren behandeld (Mahone 2007).

Schadelijke neuropsychologische gevolgen van interacties van schedelbestraling en chemotherapie zijn die van MTX en schedelbestraling en MTX en IT ara-C; L-asparaginase veroorzaakt in 1-2% van de gevallen acute cerebrovasculaire afwijkingen.

Daarnaast kan onder meer na hooggedoseerde chemotherapie en BMT een acuut klinisch beeld ontstaan met mentale veranderingen en neurologische afwijkingen, met kenmerkende neuroradiologische afwijkingen bij beeldvorming: een posterieure reversibele encephalopathie (PRES). De afwijkingen zouden echter niet in alle gevallen geheel reversibel zijn (Morris 2007).

Conclusie bijwerking/etiologie

Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op neuropsychologische schade is verhoogd bij overlevenden van kinderkanker die zijn behandeld met schedelbestraling (Armstrong 2009, Moore 2005, Butler 2006, Packer 2002, Mulhern 2003).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat schedelbestraling op jonge leeftijd een verhoogde kans geeft op neuropsychologische schade (Kingma 2000, Moore 2005, Butler 2006, Packer 2002, Mulhern 2003).
Gebrek aan bewijs	Er is gebrek aan bewijs dat de cognitieve prestaties van kinderen met ALL die een ongecompliceerde behandeling met alleen chemotherapie hebben gehad slechter zijn dan van gezonde kinderen:
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de cognitieve prestaties van kinderen met ALL en een behandeling met alleen chemotherapie, prospectief onderzocht gedurende 5 jaar na diagnose, niet onderdoen voor die van gezonde broers en zussen (Jansen 2008).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat behandeling van kinderen met alleen chemotherapie geen progressieve achteruitgang van cognitieve functies veroorzaakt (Carey 2006, Espy 2001, Moore 2000).
Niveau 3	Eén studie laat wel een verschil zien; echter dit betrof een retrospectieve studie: Er zijn aanwijzingen dat de cognitieve prestaties van kinderen met ALL en een behandeling met alleen chemotherapie, retrospectief onderzocht, slechter waren dan die van gezonde kinderen en van kinderen met een Wilms' tumor (Buizer 2005).

Is er een adequate methode om neuropsychologische schade op te sporen?

Volgens Schatz et al moet een evaluerend onderzoek bij een bestraald kind alle functiedomeinen bestrijken, met de nadruk op functies als geheugen, aandacht, tempo en efficiency van informatieverwerking, executief functioneren en visuomotoriek (Schatz 2000). Bij kinderen behandeld voor een supratentoriële, respectievelijk een linker c.q. rechter hemisfeer hersentumor, zou de screening kunnen worden aangevuld met specifieke testen gericht op respectievelijk taal, c.q. ruimtelijke functies. De relatie structuur-functie op de kinderleeftijd is echter zwak. Na cerebellaire

tumoren dient naast motorische evaluatie ook specifiek naar (subtiële) tekortkomingen op het gebied van taal en communicatie te worden gevraagd. Bij een neuropsychologische screening zouden behalve alle aspecten van de ontwikkeling ook school en werk, het sociaalemotioneel en maatschappelijk functioneren aan de orde moeten komen. Een dergelijke screening zou een groot deel van de dag in beslag nemen en moeten worden uitgevoerd door een neuropsycholoog, en is niet haalbaar.

Als neuropsychologisch screeningsinstrument wordt voor de K-SNAP gekozen (Mulder 2005). Dit is een door de COTAN als methodologisch goed beoordeelde neuropsychologische screening, met recente Nederlandse normering vanaf 13 jaar (Cotan 2004). De geprotocolleerde afname duurt 20 minuten en kan behalve door een (neuro)psycholoog worden uitgevoerd door een goed geïnstrueerde (para)medicus. Er zijn 4 korte onderdelen: Mentale Status en Orientatie, Cijfers Nazeggen, Figuur Herkennen en Code-Woorden. Deze onderdelen doen een beroep op essentiële cognitieve functies die gevoelig zijn voor schade, respectievelijk aandacht en oriëntatie, auditieve en sequentiële informatieverwerking, waarnemen, visuele en simultane informatieverwerking en planning en controle. Op basis van deze test zijn verschillende cut-off scores te berekenen voor doorverwijzing voor nader onderzoek. De K-SNAP onderzoekt niet het geheugen. Daarom is het zinvol nog aanvullend geheugenonderzoek te verrichten m.b.v. de 15 woordentest of de Verbale Leer-en GeheugenTest (Mulder 1996).

Er bestaan weliswaar ook veel vragenlijsten die bij volwassenen kunnen worden gebruikt om de ervaren gezondheidstoestand te evalueren maar deze zijn niet genormeerd voor Nederlandse kinderen. Een vragenlijst met goede psychometrische eigenschappen voor volwassenen bevat zoveel vragen dat een dergelijke lijst niet of nauwelijks korter is dan het voorgestelde instrument. Daarnaast is de relatie tussen subjectieve klachten zoals geïnventariseerd met een vragenlijst en werkelijke problemen zoals vastgesteld bij neuropsychologisch onderzoek, laag. Ook een vragenlijst die ouders voor kinderen invullen correleert niet altijd met de door kinderen ervaren klachten. Klachten over geheugen en concentratie worden bovendien door veel gezonden gerapporteerd (Poppelreuter 2004).

Bij het eerste bezoek aan LATER wordt een gerichte anamnese afgenomen en bij bovengenoemde risicogroepen vanaf 13 jaar bovendien de K-SNAP. De gerichte anamnese betreft school/stages (regulier of speciaal, basis/voortgezet onderwijs, mate van eventuele onderwijskundige ondersteuning zoals een 'rugzakje' of remedial teaching, doublures, gemiddelde of achterblijvende prestaties t.o.v. het klassenniveau), werk (regulier betaald, niet, aangepast werk via bijv. sociaal werkvoorzieningschap, uitkering als WAJONG of WAO), woonsituatie (zelfstandig of met hulp), maatschappelijk functioneren (sociale contacten, hobby's), mobiliteit (rijbewijs). Als op één van de genoemde gebieden een (groot) probleem aan het licht komt, wordt alsnog de K-SNAP afgenomen.

De K-SNAP wordt elke drie jaar herhaald totdat drie maal achter elkaar een normale uitslag wordt verkregen, met uitzondering van overlevenden die schedelbestraling hebben ontvangen, omdat de effecten hiervan zich soms pas op de zeer lange termijn manifesteren. De K-SNAP kent weinig leereffect en herhaalde afname om de paar jaar levert geen interpretatieproblemen op (Mulder 2005). Het tijdstip/interval kan worden afgestemd op het interval van andere noodzakelijke onderzoeken. Indien overlevenden een score boven de cut-offwaarde bereiken en moeten worden doorverwezen kan de periodieke herhaling van de K-SNAP verder vervallen omdat ze dan in een neuropsychologisch begeleidingstraject terechtkomen.

Conclusie diagnostiek

Niveau 2	Het is aannemelijk dat m.b.v. de K-SNAP-vragenlijst neuropsychologische functies gescreend kunnen worden (Mulder 2005, Mulder 2005).
-----------------	--

Wat is de effectiviteit van interventies

Na een acuut verkregen hersenbeschadiging zoals na (chirurgische verwijdering van) een hersentumor treedt altijd een zekere mate van spontaan herstel op, zeker op de kinderleeftijd. Mechanismen die hierbij een rol spelen zijn anatomische reorganisatie, neurogenese en functionele adaptatie; vooral dit laatste kan door neuropsychologische behandeling ondersteund worden. (Functionele adaptatie houdt in dat een intacte vaardigheid of functie wordt gebruikt om een aangetaste functie te compenseren.) Na schedelbestraling ontstaat de schade geleidelijk en valt geen anatomisch herstel te verwachten.

Doelen van behandeling kunnen zijn: inzicht geven (psycho-educatie) en geruststelling, taakspecifieke verbetering, domeinspecifieke verbetering, functieverbetering en leren om zo min mogelijk last te hebben van beperkingen (Berg 2004). Behandelmethoden hiervoor zijn onder meer gedragsmodificatie, oefenen en automatiseren, activeren en stimuleren en het aanleren van compensatiestrategieën. Rees et al, Cicerone et al en Brouwer et al noemen effectieve elementen uit een neuropsychologische behandeling (Rees 2007, Cicerone 2005, Brouwer 2005).

De mogelijkheden voor behandeling van neuropsychologische stoornissen zijn in het algemeen echter beperkt en blijvende effectiviteit is zelden aangetoond. Herstel is daarnaast nooit volledig. Vooruitgang is deels ook gebaseerd op subjectieve verbetering van klachten en het Hawthorne-effect (Holden 2001, Franke 1978).

Voor kinderoncologische patiënten bestaan nog weinig *specifieke* en *evidence-based* interventie- of trainingsprogramma's. Zolang ze leerplichtig zijn volgen patiënten met hun schoolprogramma echter al een intensieve cognitieve training. Door vermoeidheid, energieverlies, neurologische uitval, zintuiglijke problemen of secundaire psychosociale problemen is de mentale restcapaciteit van bestraalde patiënten vaak beperkt. Training en behandeling moeten niet ten koste gaan van sociale contacten. Ondanks de beperkte behandel mogelijkheden is het *common practice* en door experts algemeen aanvaard om neuropsychologische klachten te behandelen en patiënten hiervoor te verwijzen (Butler 2005). Algemeen toegepaste neuropsychologische behandelingen, waarvan de effectiviteit beperkt is en/of verschillend wordt beoordeeld, zijn:

a. *Cognitieve gedragstherapie* (Andrew 2006).

b. *Functietrainingen*. Aandachtstrainingen zijn het meest onderzocht, mogelijk omdat aandachtsproblemen bij kinderen i.h.a. vaak een opvallend en storend probleem zijn en omdat er veel onderzoek wordt verricht bij kinderen met ADHD (Butler 2002).

c. *Individuele advisering en begeleiding* door een neuropsycholoog, op basis van een gericht neuropsychologisch onderzoek en functieanalyse. Dergelijke advisering is in de praktijk de meest voorkomende vorm van behandeling.

d. *Intensieve neurorevalidatie* wordt aangeboden binnen revalidatieklinieken, zowel individueel als in groepsverband.

e. *Neurofeedback en andere computertrainingen* zoals "brain-train" zijn sterk in opkomst maar de effectiviteit is, ondanks groot enthousiasme bij behandelaars en patiënten nog onvoldoende wetenschappelijk bewezen (Huitema 2008).

f. *Kinderpsychiatrische, al dan niet farmacologische, behandelingen* voor neurologisch bepaalde stemmings-, en gedragsstoornissen worden ad hoc toegepast (Warden 2006).

g. *Extra begeleiding van schoolstages, jobcoaching, speciale werk-leertrajecten* en het verwijzen naar beschermde banen lijken zinvol. Volwassenen, als kind behandeld voor een hersentumor, hebben een vijf keer zo grote kans om werkloos te zijn dan een gezonde referentiegroep. Werk draagt in belangrijke mate bij aan een goede kwaliteit van leven, naast sociale contacten die met werk worden verkregen (De Boer 2006).

h. *Behandeling van bijkomende problemen*, zoals vermoeidheid, groeihormoondeficiëntie of andere hypofysaire/hypothalame uitval, kan een gunstige invloed op de cognitieve prestaties hebben.

i. *De beste behandeling van cognitieve defecten is preventie*. In de toekomst zijn mogelijk de patiënten te selecteren met een verhoogde of verlaagde gevoeligheid voor exogene schade aan het brein, op basis van individuele genetische en biochemische factoren, waarna de behandeling kan worden aangepast (Brouwers 2003).

Conclusie therapie

Gebrek aan bewijs	Er is gebrek aan bewijs dat er een behandeling met blijvende effectiviteit beschikbaar is voor neuropsychologische stoornissen.
Niveau 4	Het is de mening van deskundigen dat patiënten met neuropsychologische klachten gebaat zijn met individuele advisering, behandeling en begeleiding door een neuropsycholoog.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Voor personen tot 13 jaar is geen goed neuropsychologisch screeningsinstrument beschikbaar. De meerderheid van de LATER-populatie is echter ouder dan 13 jaar. Beneden de 13 jaar wordt wel een gerichte anamnese afgenomen en bovendien vragenlijsten op psychosociaal en neurologisch/functioneel gebied (zie bij de betreffende richtlijnen).

Met de auteur van de K-SNAP heeft uitgebreid overleg plaats gevonden over de geschiktheid van dit instrument voor de beoogde doelgroep; tevens is in het UMCG een kleine feasibilitystudie uitgevoerd onder 20 overlevenden tussen de 20 en 40 jaar, behandeld voor een cerebellair astrocytoom of medulloblastoom op de kindereleeftijd. De K-SNAP bleek niet te moeilijk te zijn voor overlevenden met was niet in staat de test uit te voeren.

Referenties

- Aarsen FK, Van Dongen HR, Paquier PF, et al. Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology* 2004;8:1311-1316.
- Alderson, AL & Novack, TA. Neurophysiological and clinical aspects of glucocorticoids and memory: a review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2002;24:335-355.
- Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation: a longitudinal study. *Brit J Cancer* 2000;82:255-262.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:946-958.
- Beebe DW, Ris MD, Armstrong FD, et al. Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in national collaborative research studies (CCG 9891/POG 9130). *J Clin Oncol* 2005;23:5198-5204.
- Berg I, Deelman B. Herstel en behandeling. In: *Klinische neuropsychologie*. Deelman B, Eling P, de Haan E, en van Zomeren AH. (red.) Amsterdam: Boom (2004) pp116-132.
- Blaauwbroek R, Stant, AD, Groenier KH, et al. Health-related quality of life and adverse late effects in adult (very) long-term childhood cancer survivors. *Eur J Cancer* 2007;43:122-130.
- Briere ME, Scott JG, Mc-Nall-Knapp RY, et al. Cognitive outcome in pediatric brain tumor survivors: delayed attention deficit at long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2008;2:337-340.
- Brouwer W, van Zomeren E, Berg I, et al, (red) *Cognitive rehabilitation: a clinical neuropsychological approach*. Amsterdam: Boom 2002.
- Brouwers P. Commentary: Study of the neurobehavioral consequences of childhood cancer: entering the genomic era? *J Pediatr Psychol* 2003;1:79-84.

- Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry* 1998;5:239-246.
- Buizer AI, de Sonnevile LMJ, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. CancerBehaviorial and educational limitations after chemotherapy for childhood acute leukaemia or Wilms tumor. *Cancer* 2006;9: 2067-2075.
- Buizer AI, de Sonnevile LMJ, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Visuomotor control in survivors of childhood acute leukaemia treated with chemotherapy only. *JINS* 2005a;11:554-565.
- Buizer AI, de Sonnevile LMJ, van den Heuvel-Eibrink MM, & Veerman AJP. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:281-290.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;1:17-31.
- Butler RW, Copeland DR. Attentional processes and their remediation in children treated for cancer: a literature review and the development of a therapeutic approach. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:115-124.
- Butler W, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Ped Psych* 2005;30:65-78.
- Butler, RW, Haser, .K. Neurocognitive effects of treatment of cancer. *MRDD Research Reviews* 2006;12:184-191.
- Carey ME, Hockenberry MJ, Moore IM, et al. Brief report: Effect of intravenous methotrexate dose and infusion rate on neuropsychological function one year after diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Psychol* 2006;32:189-193.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:1681-1692. Review.
- COTAN: Commissie testangelegenheden Nederland van het NIP (Nederlands Instituut van Psychologen). Evers A, Vliet-Mulder JC, Groot CJ. Documentatie van tests en testresearch in Nederland. Deel 1 en 2 en losse aanvullingen. Amsterdam/Assen. NIP/van Gorcum, 2000
- De Boer AGEM, Verbeek JHAM & van Dijk FJH. Adult survivors of childhood cancer and unemployment. A metaanalysis. *Cancer* 2006;1;1-11.
- Espy KA, Moore IM, Kaufmann PM, Kramer JH, Matthay K, Hutter JJ. Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *J Pediatr Psychol* 2001; 26:1-9.
- Franke RH, Kaul JD. The Hawthorne experiments: first statistical interpretation. *American Sociological Review* 1978;43:623-643.
- Fuemmeler BF, Elkin TD & Mullins LL. Survivors of childhood brain tumors. Behavioural, emotional, and social adjustment. *Clinical Psychology Review* 2002;4:547-585.
- Fuss M, Poljanc K, Hug EB. Full Scale IQ (FSIQ) changes in children treated with whole brain and partial brain irradiation. A review and analysis. *Strahlentherapie und Onkology* 2000;176:573-581.
- Holden JD. Hawthorne effects and research into professional practice. *J Eval Clin Pract* 2001;1:65-70.
- Huitema R & Eling P. Neuro-feedback wat is het waard? *Nederlands Tijdschrift voor Neuropsychologie* 2008;2:3-13.
- Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, Bouma JM, Veerman AJ & Kamps WA. Satisfactory neuropsychological outcome in chemotherapy-only treated children with acute lymphoblastic leukaemia but subgroup at risk for mild specific impairment. *J Clin Oncol* 2008;26:3025-3030.
- Kaleita TA, Reaman GH, MacLean WE, Sather HN, Whitt JK. Neurodevelopmental outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group report *Cancer* 1999.;85:1859-1865.
- Kingma A, Mooyaart EL, Kamps WA, Nieuwenhuizen P, Wilmink JT. Magnetic resonance imaging of the brain and neuropsychological evaluation in children treated for acute lymphoblastic leukemia at a young age. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:231-238.
- Kingma A, Rammeloo JA, van der Does-van den Berg A, Rekers-Mombarg L, Postma A. Academic career after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 2000;82:353-357.

- Kingma A, van Dommelen RI, Mooyaart EL, Wilmink JT, Deelman BG, Kamps WA. Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *J Pediatr*. 2001;139:413-420.
- Kingma A, van Dommelen RI, Mooyaart EL, Wilmink JT, Deelman BG, Kamps WA. No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(2):106-114.
- Langer T, Markus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Ped Oncol* 2002;38:320-328.
- Lesnik PG, Ciecieski KT, Hart BL, et al. Evidence for cerebellar-frontal subsystem changes in children treated with intrathecal chemotherapy for leukemia. *Arch Neurol* 1998;55:1561-1568.
- Leung W, Hudson MM, Strickland DK, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:3273-3279.
- Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 2000;123:1041-1050.
- Mabbott DJ, Spiegler BJ, Greenberg MJT, Hyder DJ & Bouffet E. Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2005;10:2256-2263.
- Maddrey AM, Bergeron JA, Lombardo ER, et al. J Neuro-oncol Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *J Neuro-Oncol* 2005;72:245-3??25.
- Mahone EM, Prahme MC, Ruble K, et al. Motor and perceptual timing deficits among survivors of childhood leukaemia. *J Pediatr Psychol* 2007;8:918-925.
- Moe PJ, Holen A. High-dose methotrexate in childhood. *ALL Pediatr Hematol Onco* 2000;17:615-622.
- Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000;15:603-663.
- Montour-Proulx I, Kuehn SM, Keene DL, et al. Cognitive changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only according to the Pediatric Oncology Group 9605 protocol. *J Child Neurol* 2005;20:129-133.
- Moore IM, Espy KA, Kaufmann P, et al. Cognitive consequences and central nervous system injury following treatment for childhood leukaemia. *Seminars in Oncology Nursing* 2000;16:279-290.
- Moore, B.D. 3rd. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol* 2005;1: 51-63.
- Morris EB, Lanningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:152-159.
- Mulder J, Dekker R, Dekker PH. K-Snap: Kaufmann neuropsychological screening. Nederlandse bewerking. Leiden: Pits, 2005.
- Mulder JL, Dekker R, Dekker PH. Verbale Leer en geheugen Test. Lisse: Swetsen Zeitlinger 1996.
- Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, et al. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol*. 2001;19:472-479.
- Mulhern RK, Palmer SL. Neurocognitive late effects in pediatric cancer. *Curr Probl Cancer*. 2003;27:177-197.
- Mullenix PJ, Kernan WJ, Schunior A., et al. Interactions of steroid, methotrexate, and radiation determine neurotoxicity in an animal model to study therapy for childhood leukemia. *Pediatr Res* 1994;2:171-178.
- Paätko EL, Harila-Saari A, Vanionpaa L, Himanen S, Pyhtinen J, Lanning M. White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychological findings. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:456-461.
- Packer RJ, Mehta M. Neurocognitive sequelae of cancer treatment. *Neurology* 2002;59:8-10.
- Palmer SL, Foloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. Patterns of Intellectual Development Among Survivors of Pediatric Medulloblastoma: A Longitudinal Analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:2302-2308.

- Phipps S, Dunavant M, Srivastava DK, Bowman L, Mulhern K. Cognitive and academic functioning in survivors of pediatric bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2000;5:1004-1011.
- Poppelreuter M, Weis J, Külz AK, Tucha O, Lange KW, Bartsch HH. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *Eur J Cancer* 2004;40:43-49.
- Rees L e.a. Cognitive interventions post acquired brain injury. *Brain Inj.* 2007;21:161-200. Review.
- Reimers TS, Ehrenfels S, Mortensen EL, et al. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: identification of predictive factors. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:26-34.
- Ribi K, et al. Outcome of medulloblastoma in children: Long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics* 2005;36:357-365.
- Sands SA, Miller JS, Goldberg J, Mukhi V, Moleterno JA, Maxfield C & Wisoff JH. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 2005;103(Supplement 4):302-311.
- Schatz J, Kramer JH, Ablin A & Matthay K. Processing speed, Working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology* 2000;14:189-200.
- Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 2006;24:3858-3864.
- Stuart FA, Segal TY & Keady S. Adverse effects corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Childh* 2005;90:500-506.
- Weid N von der, Mosimann I, Hirt A, et al. Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *Eur J Cancer* 2003;39:359-365.
- Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, Silverman LB, Schwenn M, Hurwitz CA, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone [see comments]. *J Ped Hematol Oncol* 2000;22:206-213.
- Waber DP, Turek J, Catania L, et al. Neuropsychological outcome from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;31:4914-4922.
- Waber DP, Pomeroy SL, Chiverton AM, Kieran MW & Scott RM, Gournierova LC & Rivkin MJ. Everyday cognitive function after craniopharyngeoma in childhood. *Pediatric Neurology* 2006;34:13-19.
- Warden DL, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006;23:1468-1500.

Methoden

Zoekstrategie

Pubmed search en artikelen via experts december 2007, literatuur update augustus 2009

Werkgroepleden

Neuropsychologie

Dr. A. Kingma (voorzitter)
 Dr. F. Aarsen
 Dr. E. Aukema
 Dr. N.Jansen
 Dr. M. van Schooneveld
 Dr. E. Michiels
 Dr. K.Oostrom
 Dr. A. Postma

Dr. T.Broring
Dr. A.Vinck
Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Psychologie

Wetenschappelijke onderbouwing

NB. In het onderstaande wordt met kinderen en jongeren bedoeld overlevenden tot de leeftijd van 18 jaar. Met jongvolwassenen wordt bedoeld overlevenden van 18 jaar en ouder.

Inleiding

Onder late psychosociale effecten worden niet alleen problemen zoals angsten, posttraumatische stress en depressies verstaan, maar ook gedragsproblemen, of fysieke problemen zoals chronische moeheid, die het psychosociale functioneren belemmeren. Tot psychosociale problemen behoren ook gevolgen op het gebied van onderwijs, werk, sociale relaties, zelfwaardering en maatschappelijk functioneren zoals zelfstandig wonen, het vinden van een relatie en het krijgen van kinderen. Kwaliteit van leven kan ook als een belangrijke uitkomstmaat van psychosociaal functioneren worden beschouwd. In dit document wordt stilgestaan bij algemene late psychosociale gevolgen van jeugdanker en wordt niet specifiek ingegaan op neuropsychologische schade.

Welke therapieën veroorzaken mogelijke late psychosociale effecten?

Radiotherapie

De invloed van radiotherapie op het neuropsychologisch functioneren van kinderen die zijn behandeld voor hersentumoren of bij ALL na profylactische schedelbestraling in een lagere dosering is uitgebreid aangetoond (Moore 2005). Secundair veroorzaken de neuropsychologische, neurologische en endocriene schade een slechtere kwaliteit van leven en een vergrote kans op psychosociale problemen.

Chemotherapie (w.o. MTX)

Er is weinig bekend over specifieke relaties tussen bepaalde cytostatica en psychosociale gevolgen. Mogelijke psychosociale gevolgen van chemotherapie op de kinderleeftijd zijn waarschijnlijk eerder een gevolg van de intensieve behandeling als geheel, met ziekenhuisopnames, schoolverzuim en de weerslag die dit heeft op ouders en gezin. De neuropsychologische gevolgen van chemotherapie voor ALL lijken mee te vallen (Jansen 2006).

Mutilerende chirurgie

Voor kinderen die ingrijpende chirurgische ingrepen hebben ondergaan zijn nadelige gevolgen aangetoond op het gebied van opleiding en het vinden van werk (Nagarajan 2003) of kunnen gerelateerd zijn aan verminderde zelfwaardering als er zichtbare gevolgen aanwezig zijn.

Hoe hoog is het risico op psychosociale problemen in vergelijking met de normale populatie en wat is het beloop in de tijd?

Over het algemeen kan worden gesteld dat ernstige psychopathologie als gevolg van het doormaken van kanker op de kinderleeftijd eerder uitzondering dan regel is. De verschillende studies die zijn gedaan op het gebied van late psychosociale gevolgen laten verschillende resultaten zien. Enerzijds worden in een aantal studies geen verschillen ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten gevonden (Patenaude 2005, Lavigne 1992, Boman 1995, Eiser 2000). Dit geeft aan dat kinderen beschikken over een opvallend vermogen om de stressvolle situatie te hanteren. Anderzijds worden wel problemen gevonden voor overlevenden in het zich aanpassen aan de gevolgen van hun ziekte en het omgaan met de late effecten van hun behandeling. Gebieden waarover problemen worden

gerapporteerd betreffen o.a. school (Mackie 2000); sociale relaties (Mulhern 1989); zelfwaardering en identiteitsontwikkeling (Madan-Swain 2000). Ook wordt steeds duidelijker dat ongeveer 5-20% van de overlevenden kampt met posttraumatische stresssymptomen (PTSS) (Hobbie 2000, Stuber 1996; Rourke 2007). De mate van de problematiek is nog onvoldoende duidelijk.

Bij overlevenden met fysieke problemen zijn meer suïcidale gedachten aangetoond (Recklitis 2006). Helaas zijn er weinig longitudinale studies gedaan naar het beloop in de tijd van psychosociale problemen.

Wat zijn de mogelijke risicofactoren m.b.t. late psychosociale problemen?

Sociaaldemografisch

Voor deze variabelen geldt dat zij in het algemeen (dus ook in de normale bevolking) voorspellend zijn voor meer psychologische problemen dan in de normale populatie.

- Sekse: vrouwen lopen meer risico voor verhoogde psychosociale problematiek dan mannen (Stam 2001, Langeveld 2002, Zebrack).
- SES: bij een lagere sociaaleconomische status komen meer problemen voor dan bij een hogere sociaaleconomische status (Zebrack 2004).

Persoonlijk

- Leeftijd bij diagnose. Bij kinderen die ouder zijn bij diagnose worden vaker psychosociale problemen gerapporteerd dan bij jongere kinderen (Review Stam 2001).
- Preëxistente psychologische problematiek: kinderen die voor hun ziekte al problemen hadden lijken meer problemen te hebben bij de verwerking dan kinderen zonder een belaste voorgeschiedenis (Kupst 1995).

Ziekte en behandeling

- Kinderen met hersentumoren hebben meer problemen dan patiënten met een andere maligniteit (Review Patenaude & Kupst 2005; Moore, 2005).
- Radiotherapie, dosis- en leeftijdafhankelijk. Hoe jonger de leeftijd, hoe hoger de dosering en groter het bestraalde hersenvolume, des te meer neuropsychologische en medische schade, en secundair daardoor psychosociale problemen (Butler & Haser 2006).
- Jongvolwassenen met een bottumor in de voorgeschiedenis lijken overwegend meer problemen te rapporteren dan andere groepen kinderen (o.a. Langeveld 2002).
- Late effecten op andere gebieden: bijv. endocriene uitval sec veroorzaakt een slechtere KvL en meer psychosociale problemen dan zonder bijkomende medische late effecten.

Beschermende factoren

- Open communicatie. Kinderen die goed geïnformeerd zijn over de ziekte en daarover open kunnen communiceren lijken minder angst en depressie te hebben (Last & van Veldhuizen, 1997).
- Positieve coping. Bij kinderen is een positieve relatie tussen optimisme en verminderde psychosociale problematiek aangetoond (Grootenhuis 2001).
- Een goed psychologisch functioneren van de ouders is gecorreleerd aan beter functioneren van kinderoncologische patiënten (Kazak 1997; Sawyer 1998).

Conclusie etiologie, frequentie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker psychosociale problemen kunnen hebben.
Gebrek aan bewijs	Echter de literatuur met betrekking tot de psychosociale risicofactoren en gevolgen voor kinderen, jongeren en jongvolwassenen behandeld voor jeugdanker is niet geheel eensluidend. Deze inconsistenties worden onder meer veroorzaakt door de heterogeniteit van de onderzochte patiëntengroepen, zelfselectie van de onderzochte

	populaties (mensen met wie het goed gaat of juist slecht gaat werken eerder mee), het gebruik van verschillende meetinstrumenten met verschillende definities van problemen, het veelal ontbreken van een controlegroep, een retrospectief onderzoeksdesign en een verschillende follow-upduur. Wel kan worden geconcludeerd dat het aantal patiënten met ernstige problematiek laag is, en dat bij screening slechts een beperkt aantal patiënten zal worden gevonden dat in aanmerking komt voor nadere diagnostiek en doorverwijzing.
--	--

Wat is de beste en aan te bevelen diagnostische methode om psychosociale problemen met klinische consequenties op te sporen?

Voor het diagnosticeren van psychosociale problematiek binnen verschillende domeinen (e.g. angst, depressie, posttraumatische stress) zijn zeer veel verschillende instrumenten ontwikkeld voor zowel kinderen als volwassenen. Veel vragenlijsten zijn vertaald uit het Engels maar zijn (nog) niet voor Nederland genormeerd. Vragenlijsten voor kinderen hebben meestal een beperkt leeftijdsbereik; geen enkele vragenlijst is zowel voor kinderen als volwassenen geschikt. De meeste vragenlijsten zijn bovendien niet goedgekeurd door de COTAN, het Nederlands instituut voor testaanlegenheden dat alle testen beoordeelt op psychometrische eigenschappen en bruikbaarheid.

In het kader van de screening op psychosociale problematiek binnen LATER is het vooral van belang globaal een indruk te krijgen van het functioneren van het kind of de jongvolwassene en indien nodig nadere diagnostiek uit te laten voeren. Er moet dus een middenweg gevonden worden tussen een filter dat sensitief genoeg is om relevante problemen te signaleren, maar tegelijkertijd algemeen toepasbaar is in de klinische praktijk en weinig logistiek vereist voor afname. De arts moet a.h.w. een voldoende betrouwbaar signaal krijgen van problematiek en daarmee aanleiding hebben om te kunnen doorverwijzen. Daarbij moeten de vragenlijsten bij voorkeur een positieve COTAN-waardering hebben (voldoende validiteit, betrouwbaarheid en Nederlandse normen) en een zo groot mogelijk leeftijdsbereik. Deze criteria in acht nemend wordt voor kinderen en jongeren de SDQ-vragenlijst voorgesteld en voor (jong)volwassenen de GHQ-28-vragenlijst.

De SDQ (Strengths and Difficulty Questionnaire) (Goedhart 2003, Muris 2003, Muris 2004) is een signaleringsinstrument om psychosociale problemen vroegtijdig te identificeren. Er is gekozen voor de SDQ omdat deze op een relatief eenvoudige manier (een A4-vragenlijst) psychosociale problemen van kinderen en adolescenten betrouwbaar kan signaleren. De SDQ bevat in totaal 25 vragen, die verdeeld zijn over de volgende vijf schalen: emotionele problemen; gedragsproblemen; hyperactiviteit/aandachtsproblemen; problemen in de omgang met leeftijdgenoten; prosociaal gedrag. Daarnaast is er een impactschaal, bestaande uit 5 vragen waarmee de ernst van het evt. probleem wordt bepaald. Er bestaan afkappunten waarboven sprake is van een psychisch probleem. De SDQ wordt ook internationaal veel gebruikt. Uit onderzoek in meerdere landen blijkt dat de psychometrische kwaliteiten van de SDQ minstens zo goed zijn als die van de vragenlijsten van Achenbach (CBCL), die wel gezien worden als de gouden standaard op dit gebied.

In Nederland werd onderzoek gedaan naar twee aspecten van betrouwbaarheid (interne consistentie en correlaties tussen informant) en naar de validiteit (correlaties met andere schalen) (Goedhart 2003). Uit het onderzoek komt naar voren dat de betrouwbaarheid van de verschillende schalen voldoende hoog is. Wat betreft de validiteit werd duidelijk dat de SDQ-schalen vrijwel hetzelfde meten als overeenkomstige schalen uit de CBCL. De SDQ-parent-form is momenteel onder beoordeling van de COTAN en door de auteurs wordt op dit moment gereageerd op de beoordeling, wat kan betekenen dat niet op alle onderdelen een positief oordeel is gegeven.

Ook de auteurs zelf zien nog diverse tekortkomingen waaronder o.a. □...the internal consistency is below acceptable limits □ (Muris 2003; versie child-form en parent-form 9-15 jr.) en □...reliability of 2 subscales was below acceptable limits □ (Muris 2004; selfreport 8-13 jaar). De SDQ wordt echter binnen de landelijke jeugdgezondheidsdienst wel geadviseerd als screeningsinstrument voor psychosociale problemen bij kinderen van 7-12 jaar (ouderversie)(GGD Nederland 2006; Landelijke werkgroep Signaleringsinstrumenten Psychosociale problematiek jeugd). Naar de child-form voor jongeren van 12-17 jaar heeft TNO geen onderzoek verricht; alleen de bovengenoemde parent-form

(voor 7-12 jaar) is onderzocht en hierover is aan de jeugdgezondheidszorg positief geadviseerd (Vogels 2005).

We hebben de COTAN-commissie om nader advies gevraagd maar dit nog niet ontvangen. Op dit moment is de SDQ (voor 7 -11 jaar parent-form en voor 12-16 jaar de child-form) de beste keus, ondanks de beschreven beperkingen voor de child-form. Na nader overleg met auteurs en COTAN-beoordeling moet mogelijk een andere keus worden gemaakt.

De GHQ-28 (General Health Questionnaire- 28 items)

De GHQ is een zelfrapportagelijst voor het meten van psychische klachten, namelijk angstklachten, depressie, slapeloosheid en sociaal disfunctioneren en bestaat uit 28 vragen. De GHQ wordt in Nederland (Koeter & Ormel, 1991) maar ook wereldwijd (in 38 talen vertaald) in veel settings gebruikt (Jackson 2007). Hij is door de COTAN op alle psychometrische eigenschappen goed beoordeeld. Indien men de GHQ-28 gebruikt, wordt geadviseerd de Likert-scoring te gebruiken waarbij de gewichten aan de antwoordcategorieën worden toegekend (0,0,1,1). Bij personen met een score groter of gelijk aan de drempelwaarde worden relevante psychosociale problemen verondersteld. Voor de algemene bevolking wordt geopteerd voor de conventionele drempelwaarde 4/5 voor de GHQ-28.

Recent is de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' verschenen waarin wordt bewerkstelligd dat bij alle volwassen patiënten met kanker die ambulante zorg ontvangen in een ziekenhuis op systematische wijze gesignaleerd wordt of er sprake is van distress en waar gewenst wordt verwezen naar passende hulpverlening. Hierbij wordt de LAST-meter voorgesteld (Tuinman 2008). De waarde van deze test zal bij overlevenden van kinderkanker moeten worden onderzocht.

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	Voor een diagnostische methode om psychosociale problemen in een vroeg stadium op te sporen is de werkgroep van mening dat de SDQ-vragenlijst voor kinderen en ouders en de GHQ-28-vragenlijst voor volwassen overlevenden de testen zijn met de beste psychometrische eigenschappen.
-----------------	---

Voor welke psychosociale problemen bestaat een effectieve interventie (voorlichting of therapie) met effect op klinisch relevante uitkomsten?

Hoewel er voor kinderen met chronische ziektes zoals kanker na einde behandeling weinig specifieke behandelingen ontwikkeld zijn (Kazak 2005, Pai 2006) kunnen de volgende algemene interventies worden aanbevolen:

- Reguliere gedrags- en/of cognitieve gedragstherapie als behandeling voor kinderen met psychosociale problemen zoals angst, depressie of gedragsproblemen (Cladder 2003) waarvan het effect is aangetoond (van der Toorn 2004).
- Voor jongvolwassenen met psychische problemen (angst, depressie) is eveneens cognitieve gedragstherapie geïndiceerd.
- Voor PTSS(posttraumatische stress)-klachten wordt op dit moment EMDR (Eye Movement Desensitization en Reprocessing) krachtig aanbevolen in de richtlijn van de overheid (Van de Velde, 2003). Met EMDR bij kinderen bestaat minder ervaring maar is wel in ontwikkeling (Beer & De Roos, 2004) en is effectiviteit ook aangetoond (Chemtob 2002).

Conclusie therapie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat (cognitieve) gedragstherapie als interventie kan worden aanbevolen bij psychosociale problemen en dat EMDR geïndiceerd is bij PTSS.
-----------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

De psychosociale screening in het kader van de LATER-patiëntenzorg richt zich op het signaleren van psychosociale problematiek en indien aanwezig gerichte doorverwijzing naar specifieke hulpverlening. In verband met het ontbreken van sluitende bewijzen voor aanwijsbare risicogroepen komen alle overlevenden in aanmerking voor psychosociale screening binnen LATER. Gezien de testeigenschappen is er gekozen voor de SDQ-vragenlijst voor kinderen en ouders en de GHQ-28-vragenlijst voor volwassen overlevenden. Over de frequentie waarmee de vragenlijsten afgenomen zouden moeten worden is op basis van consensus een beslissing genomen. Gezien de hogere risico's op psychosociale problemen bij transitie momenten is er gekozen om ook op deze transitie momenten op de kinderleeftijd de vragenlijsten af te nemen om psychosociale problemen in een vroeg stadium op te sporen.

Consequenties (mogelijke therapie of doorverwijzing)

Voorafgaand aan het bezoek aan de LATER-polikliniek wordt de SDQ- of GHQ-28-vragenlijst opgestuurd met het verzoek deze ingevuld mee te nemen naar de controle. De vragenlijst wordt gescoord door de psycholoog of een ander daarvoor aangewezen verantwoordelijke (maatschappelijk werk; researchverpleegkundige, nurse practitioner) en deze geeft aan de arts het bericht terug of alles in orde is of dat er uitgebreidere screening of verwijzing gewenst is. Afhankelijk van de organisatie binnen het centrum zal het kind of de jongvolwassene uitgenodigd worden in het ziekenhuis voor een vervolgesprek en/of uitgebreider onderzoek. Kinderen en jongvolwassenen zullen geïnstrueerd worden door de kinderoncoloog of internist dat er contact wordt opgenomen als uit vragenlijsten de indruk naar voren komt dat verdere ondersteuning mogelijk noodzakelijk is. Kinderen en jongvolwassenen kunnen dan ook aangeven als zij daar geen behoefte aan hebben. Criteria voor doorverwijzing en beoordeling door psycholoog is bij scoring op de SDQ bij een totale probleemscore van 14 of hoger voor de parent-form; 17 of hoger voor de child-form (grensscore en afwijkende scores) naast een klinisch oordeel. Criterium voor doorverwijzing bij de GHQ is een score boven het afkappunt van 4/5.

Het zal afhangen van de mogelijkheden en werkwijze binnen elk centrum hoe (ouders van) patiënten met een afwijkende score worden doorverwezen. Mogelijkheden zijn een verwijzing naar o.a. GZ of eerstelijnspsycholoog door de huisarts of betrokkene uit het kinderoncologisch centrum. Van belang is dat per 1 jan. 2008 kortdurende psychologische hulp hoogstwaarschijnlijk wordt opgenomen in het basispakket (advies van de minister aan de Kamer). 8 Sessies worden vergoed met een eigen bijdrage van €10,- per sessie. Het Nederlands Instituut Psychologie (NIP) vindt dat voldoende voor de meeste (lichte) psychische klachten en psychosociale problemen. Als de patiënt daar niet voldoende mee is geholpen, kan naar het RIAGG worden doorverwezen.

Advies rondom werkwijze

Werkwijze: Voorafgaand aan het bezoek aan de LATER-polikliniek wordt de SDQ- of GHQ-28-vragenlijst opgestuurd met het verzoek deze ingevuld mee te nemen naar de controle. De vragenlijst wordt gescoord door de psycholoog of een ander daarvoor aangewezen verantwoordelijke (maatschappelijk werkende; researchverpleegkundige, nurse practitioner) en deze geeft aan de arts het bericht terug of alles in orde is of dat er uitgebreidere screening of verwijzing gewenst is.

Referenties

- Beer R, et al. EMDR bij kinderen en adolescenten. Theorie en onderzoek. *Kind en Adolescent* 1. 2004
- Boman K, Bodegard G. Long-term coping in childhood cancer survivors: influence of illness, treatment and demographic background factors. *Acta Paediatr* 2000;89(1):105-111.
- Butler RW, Haser JK. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(3):184-191.
- Chemtob CM, Nakashima J, Carlson JG. Brief treatment for elementary school children with disaster-related posttraumatic stress disorder: a field study. *J Clin Psychol* 2002;58(1):99-112.
- Cladder JM. Gedragstherapie met kinderen en jeugdigen. Swets & Zeitlinger, 2000.
- Eiser C, Hill JJ, Vance YH. Examining the psychological consequences of surviving childhood cancer: systematic review as a research method in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol* 2000;25(6):449-460.
- Goedhart A, Treffers F, van Widenfelt B. Vragen naar psychische problemen bij kinderen en adolescenten: De Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid* 2003; 58(11):1018-1035.
- Kiehna EN, Mulhern RK, Li C, Xiong X, Merchant TE. Changes in attentional performance of children and young adults with localized primary brain tumors after conformal radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5283-5290.
- Grootenhuis MA & Last BF. Children with Cancer with Different Survival Perspectives: Defensiveness, Control Strategies, and Psychological Adjustment. *Psycho-Oncology* 2001;10:305-314.
- Hobbie WL, Stuber M, Meeske K, et al. Symptoms of posttraumatic stress in young adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 15 2000;18(24):4060-4066.
- Jackson C. The General Health Questionnaire. *Occupational Medicine* 2007;57:79.
- Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, Bouma A, Huisman J, Veerman AJ, Kamps WA. Post-treatment intellectual functioning in children treated for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with chemotherapy-only: a prospective, sibling-controlled study. *Eur J Cancer* 2006;42(16):2765-2772.
- Kazak AE, Barakat LP. Brief report: parenting stress and quality of life during treatment for childhood leukemia predicts child and parent adjustment after treatment ends. *J Pediatr Psychol* 1997;22(5):749-758.
- Kazak AE. Evidence-based interventions for survivors of childhood cancer and their families. *J Pediatr Psychol* 2005;30(1):29-39.
- Koeter MWJ & Ormel J (1991). *General Health Questionnaire*, Nederlandse bewerking: Handleiding. Lisse: Swets, Test Services.
- Kupst MJ, Natta MB, Richardson CC, Schulman JL, Lavigne JV, Das L. Family coping with pediatric leukemia: ten years after treatment. *J Pediatr Psychol* 1995;20(5):601-617.
- Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 2002;10(8):579-600.
- Last BF, van Veldhuizen AM. Information about diagnosis and prognosis related to anxiety and depression in children with cancer aged 8-16 years. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):290-294.
- Lavigne JV, Faier-Routman J. Psychological adjustment to pediatric physical disorders: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol* 1992;17(2):133-157.
- Moore BD 3rd. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol* 2005;30(1):51-63.
- Muris P, Meesters C, Eijkelenboom A, Vincken M. The self-report version of the Strengths and Difficulties Questionnaire: its psychometric properties in 8- to 13-year-old non-clinical children. *Br J Clin Psychol* 2004;43:437-448.
- Muris P, Meesters C, van den Berg F. The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)--further evidence for its reliability and validity in a community sample of Dutch children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003;12(1):1-8.
- Nagarajan R, Neglia JP, Clohisey DR, Yasui Y, Greenberg M, Hudson M, Zevon MA, Ablin A, Robison LL. Education, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of

- pediatric lower extremity bone tumors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2003;97(10):2554-2564.
- Pai AL, Drotar D, Zebracki K, Moore M, Youngstrom E. A meta-analysis of the effects of psychological interventions in pediatric oncology on outcomes of psychological distress and adjustment. *J Pediatr Psychol* 2006 Oct;31(9):978-988.
- Patenaude AF, Kupst MJ. Psychosocial functioning in pediatric cancer. *J Pediatr Psychol* 2005;30(1):9-27.
- Mackie E, Hill J, Kondryn H, McNally R. Adult psychosocial outcomes in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia and Wilms' tumour: a controlled study. *Lancet* 2000;355(9212):1310-1314.
- Madan-Swain A, Brown RT, Foster MA, Vega R, Byars K, Rodenberger W, Bell B, Lambert R. Identity in adolescent survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol* 2000;25(2):105-115.
- Mulhern RK, Palmer SL. Neurocognitive late effects in pediatric cancer. *Curr Probl Cancer* 2003;27(4):177-197.
- Mulhern RK, Wasserman AL, Friedman AG, Fairclough D. Social competence and behavioral adjustment of children who are long-term survivors of cancer. *Pediatrics* 1989;83(1):18-25.
- Recklitis CJ, Lockwood RA, Rothwell MA, Diller LR. Suicidal ideation and attempts in adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3852-3857.
- Rourke MT, Hobbie WL, Schwartz L, Kazak AE. Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in young adult survivors of childhood cancer. *Ped Blood Cancer* 2007;49:177-182.
- Sawyer MG, Streiner DL, Antoniou G, Toogood I, Rice M. Influence of parental and family adjustment on the later psychological adjustment of children treated for cancer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(8):815-822.
- Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Social and emotional adjustment in young survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 2001;9(7):489-513.
- Stuber ML, Christakis DA, Houskamp B, Kazak AE. Posttrauma symptoms in childhood leukemia survivors and their parents. *Psychosomatics* 1996;37(3):254-261.
- Toorn SL van der, Ferdinand RF. Angststoornissen bij kinderen: welke psychosociale interventies zijn effectief? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2004;46:167-177.
- Tuinman MA, Gazendam-Donofrio SM, Hoekstra-Weebers JE. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of the Distress Thermometer. *Cancer* 2008;113(4):870-878.
- Vogels AGC, Crone MR, Hoekstra F, Reijneveld SA (2005). Drie vragenlijsten voor psychosociale problemen bij kinderen van zeven tot twaalf jaar. 1-116. *Kwaliteit van leven* (ook te downloaden van www.ggd Kennisnet.nl).
- Zebrack BJ, Gurney JG, Oeffinger K, Whitton J, Packer RJ, Mertens A, Turk N, Castleberry R, Dreyer Z, Robison LL, Zeltzer LK. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood brain cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2004;22(6):999-1006.

Methoden

Zoekstrategie

Artikelen genoemd in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker en algemene boeken van late effecten
 Artikelen via experts
 Korte Pubmed search in maart 2007

Werkgroepleden

Psychologie

Dr. M.Grootenhuis
 Dr A van Dijk

Drs. F. Hakvoort (tot 2007)
Dr. J. Huisman
Dr. N. Jansen
Dr. A. Kingma
Dr. L. Kremer
Drs. E. Meijer-van den Bergh
Dr. I. Streng
Dr. J. Vrijmoet
Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Gewicht

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Deze richtlijn is deels gebaseerd op de in 2008 verschenen CBO-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen'. Stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling bij kinderen en volwassenen werden met toestemming van de uitgever hier uit overgenomen (zie Bijlage Gewicht 1 en 2).

Overgewicht op volwassen leeftijd gaat gepaard met daling van de levensverwachting (Framington Heart Studies), en met verhoogde prevalenties van metabole problemen als dyslipidemieën en diabetes mellitus type 2 (Strack 1995). Ook bij kinderen met overgewicht lijkt de kans op metabole stoornissen verhoogd te zijn. Bovendien hebben dikke kinderen een grote kans dikke volwassenen te worden (Dietz 1998). Zowel bij kinderen als bij volwassenen kan overgewicht leiden tot ernstige psychosociale complicaties. Overgewicht kan optreden in het kader van het z.g. metabool syndroom, dit is een combinatie van hyperglycemie, hyperinsulinisme, dyslipidemie en hypertensie. Ook het metabool syndroom is geassocieerd met een verhoogde kans op cardiovasculaire aandoeningen (Peters 2003, Olijhoek 2005, Siervogel 2000). De prevalentie van overgewicht neemt zowel bij volwassenen als bij kinderen in grote delen van de wereld – niet alleen het ontwikkelde W gestaag toe.

Hoe hoog is het risico op overgewicht bij overlevenden van kinderkanker?

Diverse studies hebben de relatie aangetoond tussen overgewicht en vroegere ALL-behandeling; het percentage overgewicht bij longterm survivors varieert in deze studies van 11 tot 57 (Rogers 2005). Risicofactoren zijn schedelbestraling > 20 Gy, jonge leeftijd tijdens behandeling en vrouwelijk geslacht (Nysom 2003, Birkebaek 1998, Oeffinger 2003, Meacham 2003). Ook kinderen die zijn behandeld voor een hersentumor vertonen vaak overgewicht, gerelateerd aan beschadiging van de hypothalamus door de lokalisatie van de tumor of aan neuro-endocriene toxiciteit door de bestraling. Over de kans op overgewicht na behandelingen met alleen chemotherapie is de literatuur minder eenduidig. Andere studies benadrukken het voorkomen van metabool syndroom bij childhood cancer survivors. Ook hier is een duidelijke relatie met voorgaande schedelbestraling of neurochirurgie (craniopharyngiomen) (Taskinen 2000, Talvensaarinen 1996, Rosén 1990, Srinivasan 2004, Oeffinger 2001). Metabool syndroom werd echter ook gesignaleerd bij jongvolwassen overlevenden van testistumoren, die geen bestraling hadden ontvangen (Gietema 2001). De consequenties van deze pathologie zijn op dit moment (nog) niet in volle omvang duidelijk. Echter uit epidemiologisch onderzoek is reeds gebleken dat bij longterm survivors van kinderkanker de sterfte aan cardiovasculaire complicaties (hartinfarcten, CVA) is toegenomen in vergelijking met een referentiepopulatie (Hawkins 1990, Nicholson 1994, Mertens 2001).

Wat zijn de risicofactoren voor overgewicht bij overlevenden van kinderkanker?

Naast constitutionele factoren zoals die voor de algemene populatie gelden zijn er voor de overlevenden van kinderkanker duidelijke therapiegerelateerde factoren die het risico op overgewicht doen toenemen:

1. **Behandeling met corticosteroïden.** Overgewicht als gevolg van corticosteroïdbehandeling treedt direct op en vaak alleen tijdelijk. Overgewicht ontstaat door toegenomen eetlust en

mogelijk ook door effecten van corticosteroïden op de energie-homeostasis (leptine/insuline). Bovendien treedt tijdens behandeling met (corticosteroïden bevattende) chemotherapie vaak een ongunstige verandering van het voedingspatroon op (smaak, □verwennen□).

2. Radiotherapie in het hoofd-halsgebied

- a. Bestraling hypofyse/hypothalamusregio. Overgewicht kan ontstaan door neuro-endocriene deficiënties (GH, LH/FSH, TSH). Hiervan is de groeihormoonas de meest gevoelige en kan al uitvallen na radiotherapiedoseringen van 18-20 Gy. Naarmate de stralingsdosis hoger wordt (>30 Gy) bestaat er een kans op beschadiging van de ventromediale hypothalamus m.a.g. hyperfagie, laag metabolisme en autonome dysbalans.
- b. Halsbestraling (overgewicht secundair aan primaire hypothyreoïdie).

3. **Chirurgie van hersentumoren** in het hersenstamgebied met beschadiging van de hypothalamus, waardoor hypothalame (uitval)syndromen kunnen ontstaan, die soms gepaard gaan met hyperphagie.

4. **Afname lichamelijke activiteit.** Door lichamelijk ziek zijn, fysieke handicaps en frequente ziekenhuisopnames neemt bij veel kinderen tijdens de behandeling de lichamelijke activiteit af en wordt relatief meer tijd zittend doorgebracht (tv, computer). Het is denkbaar dat dit patroon zich voortzet na afloop van de behandeling, en daardoor bijdraagt aan een ongunstige balans tussen calorie-intake en energie (Birkebaek 1998, Mayer 2000, Oeffinger 2001, Nysom 2003, Gurney 2003, Meacham 2005).

Conclusie bijwerking/etiologie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat voor de totale populatie overlevenden van kinderkanker het risico op overgewicht niet verhoogd is in vergelijking met de standaardbevolking (Meacham 2005).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het risico op overgewicht verhoogd is voor overlevenden van kinderkanker die met schedelbestraling zijn behandeld (Oeffinger 2003, Meacham 2005).

Is er een adequate methode om overgewicht op te sporen?

BMI

Ter beoordeling van het lichaamsgewicht wordt bij volwassenen de body mass index (BMI, kg/m²) gebruikt, waarbij gewicht wordt gerelateerd aan lengte. Bij volwassenen gelden de volgende (WHO-) criteria:

	BMI
Ondergewicht	< 18.5
Normaal gewicht	18.5-24.9
Overgewicht	25-29.9
Obesitas	≥ 30

Voor kinderen worden referentietabellen gebruikt (Cole, 2000) die op 18 jaar eindigen bij de standaard-afkappunten van 25 en 30 kg/m² (bijlage 1). Voor Turkse en Marokkaanse kinderen bestaan andere normaalwaarden dan voor Nederlandse kinderen (Freriks 2004).

Bij disproportionele groei, bijv. na spinale radiotherapie, is de BMI minder geschikt als maat voor overgewicht/obesitas. Een ander nadeel van BMI is dat deze niet discrimineert tussen vetmassa en lean body mass.

Middelomvang

Als maat voor een centrale vetophoping wordt de middelomvang (waist circumference), al of niet in verhouding tot de heupomvang, gebruikt. Voor volwassenen gelden de volgende waarden voor middelomvang:

Middelomvang	<i>mannen</i>	<i>Vrouwen</i>
Verhoogd	94-102 cm	80-88 cm
sterk verhoogd (behandelindicatie)	> 102 cm	> 88 cm

Voor beoordeling van de middelomvang van (Nederlandse) kinderen zijn net als voor de BMI voor leeftijd gecorrigeerde referentietabellen beschikbaar. De waist-hip-ratio is voor kinderen minder geschikt (Fredriks 2005).

Zijn deze uitkomsten voorspellend voor later klinisch relevante afwijkingen?

In diverse onderzoeken is aangetoond dat overgewicht op de kinderleeftijd een redelijk tot goede voorspeller is voor overgewicht na de puberteit. Bij kinderen met overgewicht zijn de morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd verhoogd, zelfs onafhankelijk van het latere gewicht (Pietrobelli 1998, Guo 2000, Fuentes 2003, Johannsson 2006),

Conclusie prognose

Niveau 2	Het is aannemelijk dat kinderen met overgewicht een grote kans hebben volwassenen met overgewicht te worden (Fuentes 2003, Johannsson 2006).
-----------------	--

Zijn er effectieve interventies beschikbaar?

De behandeling van overgewicht bestaat in de eerste plaats uit caloriebeperkt dieet in combinatie met leefstijlmaatregelen, zoals toename van lichamelijke activiteit. Dit geldt zowel voor volwassenen (Anderson 2001, Saris 2001) als voor kinderen (Reybrouck 1990). De effectiviteit hangt mede af van eventuele comorbiditeit en/of onderliggend lijden en van psychologische factoren. Indien op deze wijze onvoldoende effect wordt bereikt kan medicamenteuze ondersteuning of bij extreem overgewicht eventueel bariatrische chirurgie worden overwogen. De beide laatste opties komen bij kinderen niet of pas in extreme gevallen in aanmerking (Seidell 2008).

Recent verschenen er twee systematische reviews (SR) over behandeling van overgewicht bij volwassenen en bij kinderen. Het SR over behandeling van volwassenen behelsde 12 gecontroleerde gerandomiseerde trials naar het effect van beweging, al of niet in combinatie met dieet en gedragsbeïnvloeding. Het beste resultaat werd verkregen met een combinatie van deze drie behandelmodaliteiten (Söderlund 2009). In het SR over behandeling van overgewicht bij kinderen werd een meta-analyse verricht van 64 gerandomiseerde gecontroleerde trials naar het effect van verschillende interventies (leefstijlmaatregelen, medicamenten). Met behulp van leefstijlmaatregelen (dieet, beweging, gedrag) kon na 6 en na 12 maanden een significante en relevante gewichtsreductie worden bereikt (Oude Luttikhuis 2009).

Conclusie therapie

Niveau 1	Het is aangetoond dat de beste resultaten betreffende gewichtsreductie bij volwassenen worden bereikt door een combinatie van lichamelijke activiteit, gedragsbeïnvloeding en dieet (Söderlund 2009).
Niveau 1	Het is aangetoond dat de leefstijlmaatregelen (dieet, lichamelijke activiteit en gedrag) een gunstige invloed hebben op gewichtsverlies bij kinderen met overgewicht (Oude Luttikhuis 2009).

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Bij de behandeling van overgewicht dient de nadruk te liggen op preventie. Veel patiënten in de risicogroepen ontwikkelen al overgewicht tijdens de behandeling. Vroegtijdige voorlichting en leefstijladviezen zijn daarom van groot belang.

Referenties

- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579-584.
- Birkebæk NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1998;79:161-164.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM and Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-1243.
- Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-525.
- Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005;164(4):216-222.
- Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, Tuomilehto J, Nissinen A. Tracking of body mass index during childhood : a 15-year prospective population-based family study in eastern Finland. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:716-721.
- Gietema JA, Meinardi MT, van der Graaf WTA, Sleijfer DTh. Syndrome-X in patients with disseminated testicular cancer cured cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 2001;357:228-229.
- Guo SS, Huang C, Maynard LM, et al. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes* 2000;24:1628-1635.
- Gurney JG, Ness KK, Stovall M, et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4731-4739.
- Hawkins MM, Kingston JE, Kinnier Wilson LM. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Arch Dis Childh* 1990;65:1356-1363.
- Johannsson E, Arngrimsson SA, Thorsdottir I, Sveinsson T. Tracking of overweight in a high birth weight population. *Int J Obes* 2006;30:1265-1271.
- Mayer EL, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Horm Res* 2000;53:193-199
- Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, et al. BMI in long-term survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005;103:1730-1739.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001 Jul 1;19:3163-3172.

- Nicholson HS, Fears TR, Byrne J. Death during adulthood in survivors of childhood and adolescent cancer. *Cancer* 1994;73:3094-3102.
- Nysom K, Holm K, Fleischer Michaelsen K, et al. Degree of fatness after treatment of malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:239-243.
- Oeffinger, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hemat Oncol* 2001;23:424-430.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-1365.
- Olijhoek JK, Martens FMAC, Banga JD, Visseren FIJ. Het metabool syndroom een cluster van vasculaire risicofactoren. *NTvG* 2005;149:859-865.
- Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, Summerbell CD. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001872. DOI: 10.1002/14651858.CD001872.pub2.
- Peeters A, Barendrecht JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Int Med* 2003;138:24-32.
- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, et al. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132:204-210.
- Reybrouck T, Vincxx J, Berghe VD, et al. Exercise therapy and hypocaloric diet in the treatment of obese children and adolescents. *Acta paediatr Scandinavica* 1990;79:84-89.
- Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, et al. Obesity in pediatric oncology (Review). *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:881-891.
- Rosén T, Bendtsson RA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-288.
- Saris WHM. Very-low-calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res* 2001, nov 9:295S-301S.
- Seidell JC, de Beer JA, Kuijpers T. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen'. *NTvG* 2008;152:2071-2076.
- Siervogel RM, Wisemandle W, Maynard LM, et al. Lifetime overweight status in relation to serial changes in body composition and risk factors for cardiovascular disease: the Fels Study. *Obes Res* 2000;8:422-430.
- Söderlund A, Fischer A, Johannson T. Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review. *Perspectives in Public Health* 2009;129:132-140.
- Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, et al. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:81-86.
- Strack AM, Sebastian RJ, Schwartz MW, Dallman MF. Glucocorticoids and insulin: reciprocal signals for energy balance. *Am J Physiol* 1995;268:R142-149.
- Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol metab* 1996;81:3051-3055.
- Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993-997.
- Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen', uitg Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn.

Methoden

Zoekstrategie

Pubmed search in maart 2007

Artikelen via experts

CBO-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen', 2008

Werkgroepleden

Gewicht

Dr. A..Postma (voorzitter)

Dr. D. Bresters
Dr. E.W. van Dam tot 2007
Dr. E..van Dulmen-den Broeder
Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Gehoer

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Therapeutische interventies die gehoorschade of andere oorproblemen veroorzaken zijn:

- Chemotherapie: cisplatin en carboplatin
- Radiotherapie: bestraling op de regio van oor, middenoor, binnenoor, dus ook schedelbestraling
- Chirurgie: soms interventies m.b.t. nervus acousticus, oor, mastoïd, temporale regio
- Tumor: een deel van de solide tumoren veroorzaakt door zijn lokalisatie (middenoor, binnenoor, inwendige gehoorgang, nervus acousticus) direct schade aan het gehoor
- Supportive care aspecten: aminoglycosiden, diuretica als furesomide. toediening van cisplatin bij laag hemoglobine, albumine of onvoldoende (pre)hydratie

Mogelijke late gevolgen van deze therapieën zijn gehoorschade (subklinisch en klinisch), lokale weefselschade en tinnitus. Perceptief gehoorverlies wordt door cisplatin of carboplatin veroorzaakt en is vaak onomkeerbaar aangezien het schade toebrengt aan de cochlea (buitenste haarcellen, stria vascularis etc.).

Carboplatin is minder ototoxisch dan cisplatin. Er zijn ook minder gegevens beschikbaar over carboplatin dan over cisplatin. Het pathofysiologisch mechanisme betreft waarschijnlijk schade aan de cochlea en ook de buitenste haarcellen.

Ook radiotherapie kan perceptieve slechthorendheid veroorzaken; daarnaast middenoorpathologie en (osteo-, chondro-) radionecrose of necrose van de epidermis. Chronische otitis externa met cerumenproppen kan ook worden gezien.

Tinnitus kan het gevolg zijn van chemotherapie alsmede van radiotherapie.

Aminoglycosiden en diuretica kunnen de ototoxiciteit van cis- en carboplatin verergeren.

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van gehoorverlies na de behandeling van kinderkanker?

In de diverse publicaties worden kleine en heterogene populaties beschreven. Leeftijd, geslacht, tumorlocatie, dosisintensiteit van cisplatin, radiotherapie op (een deel van) de schedel, criteria voor gehoorschade, audiometrische analyse en follow-up zijn vaak summier (of niet) gedefinieerd of beschreven, hetgeen studies moeizaam te interpreteren en moeizaam onderling vergelijkbaar maakt. Het gehoorverlies na chemotherapie is in het algemeen symmetrisch, terwijl overigens ook asymmetrisch gehoorverlies kan optreden.

De incidentie van slechthorendheid varieert van 10 tot 60% na cisplatin (Schell 1989, Brock 1991, Brovk 1991, Simon 2002, Bertolini 2004, Li 2004) en van 15 tot 75% na cisplatin in combinatie met schedelbestraling (Schell 1989, Kretschmar 1990, Weatherly 1991, Liesner 1994, Ilveskoski 1996, Hal 1999, Paulino 2000, Huang 2002, Tabori 2005). Na carboplatin wordt bij 0-4% klinisch relevante ototoxiciteit waargenomen (zie aanvullende evidencesamenvatting: Dean 2008, Smits 2006, Lambert 2008, Bergeron 2005).

Gehoorverlies ten gevolge van behandeling met alleen bestraling zonder combinatie met chemotherapie werd waargenomen bij bestralingsdoseringen groter dan 54 Gy (Skowronski 2004). Bij lagere bestralingsdoses met chemotherapie, zoals toegepast bij CZS-leukemie, is bij 1/34 patiënten gehoorverlies beschreven (Leung 2000), over gehoorproblemen na TBI is geen informatie beschikbaar.

Radiatie-monotherapie is vaak de therapie van keuze voor bepaalde hersenstamtumoren en geeft een incidentie van ototoxiciteit van 45 tot 71% (Freeman 1996, Skowronska 2004).

Het ontstaan van gehoorproblemen treedt bij het merendeel van de patiënten op tijdens therapie, maar kan gezien worden tot 9 jaar na stop van de radiotherapie (Williams 2005). Bij een deel van de patiënten is de gehoorschade ook later nog progressief, in elk geval tot 6 jaar na het afsluiten van de therapie (Brock 1992, Benesch 2001, Williams 2005) en het gehoorverlies is bovendien irreversibel. Bij frequenties die van belang zijn bij het spraakverstaan in ruis worden gehoorverliezen van 12.5 dB tot meer dan 50 dB beschreven na cisplatin en radiotherapie (Schell 1989, Skinner 1990, Li 2004) en van 10-30 dB bij carboplatin (Stöhr 2007).

In het frequentiegebied van het spraakverstaan in stilte (frequenties 0.5, 1 en 2 kHz) werd bij slechts enkele (Leung 2000) of geen (Pasic 1991) van de patiënten gehoorverlies geconstateerd. Voor carboplatin werd gehoorverlies binnen dit frequentiebereik alleen geconstateerd bij combinatiebehandeling met cisplatin of radiotherapie (Gaynon 1994). Hoewel verschillende cisplatin studies langetermijnfollow-up van patiënten betreffen, bevatte slechts één studie met 20 jaar follow up de informatie dat het gehoorverlies zich ontwikkelde binnen 5 jaar na therapie (Paulino 2000).

Wat zijn mogelijke risicofactoren?

Verschillende studies hebben patiënt- en/of behandelinggerelateerde variabelen zoals radiotherapie, cumulatieve dosis carboplatin en/of cisplatin beoordeeld op hun voorspellende waarde voor ototoxiciteit (jonge leeftijd) (Schell 1989, Ilveskovski 1996, Simon 2002, Li 2004, Schell 1989, Skinner 1990, Fukunaga 1998, Huang 2002, Stöhr 2007, Gaynon 1994, Pasic 1991, Ilveskovski 1996, Simon 2002, Li 2004). Terwijl voor cisplatin duidelijk ernstiger toxische effecten op jongere leeftijd worden beschreven kan deze relatie bij carboplatin niet worden vastgesteld. Vooral bij jonge kinderen lijkt carboplatin relatief veilig, hoewel inmiddels is gebleken dat ook op langere termijn nog gehoorschade kan worden waargenomen (Doz 1994). Ook de relatie met het geslacht van de patiënt werd bestudeerd en niet als voorspellende variabele aangemerkt (Li 2004).

Desalniettemin kan uit de uitkomst van deze studies niet worden afgeleid wat het relatieve gewicht van deze voorspellende variabelen zou zijn met betrekking tot de mate van slechthorendheid.

Ook de invloed van deze factoren op de langetermijnprognose blijft onduidelijk.

Aanvullende risicofactoren naast de therapie zijn met name geluidsoverbelasting door muziek of lawaaiomstandigheden bij de werkzaamheden. De literatuur beantwoordt niet de vraag of perceptieve slechthorendheid als gevolg van de kankerbehandeling zou kunnen leiden tot verhoogde gevoeligheid voor lawaaibeschadiging of versnelde ouderdoms-slechthorendheid in de toekomst.

Conclusie etiologie, prognose gehoorschade

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat jaren na therapie gehoorschade kan voorkomen bij overlevenden van kinderkanker behandeld met cisplatin, radiotherapie (Skinner 1990, Paulino 2000).
-----------------	--

Conclusie etiologie, prognose na cisplatin en gehoorschade

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat gehoorschade na cisplatin ernstiger is bij behandeling op jonge leeftijd, na voorafgaande radiotherapie en na een hogere cumulatieve dosis (Schell 1989, Weatherly 1991, Pasic 1991).
-----------------	--

Conclusie etiologie, prognose radiotherapie en gehoorschade

Zie aanvullende evidencesamenvatting radiotherapie (Zie Bijlagen Gehoor).

Niveau 3	Incidentie van gehoorschade na alleen radiotherapie is niet duidelijk. Afhankelijk van de definitie lijkt deze te variëren tussen 1 en 42% (Skowronska 2004, Low 1998, Packer 2003, Johannesen 2002, Hua 2008).
-----------------	---

Niveau 3	Zie aanvullende evidencesamenvatting radiotherapie Er zijn aanwijzingen dat schedelbestraling met een dosis >50-60 Gy een verhoogd risico op gehoorstoornissen geeft (Packer 2003, Johannesen 2002, Hua 2008).
Gebrek aan bewijs	Zie aanvullende evidencesamenvatting radiotherapie Incidentie van gehoorschade na alleen radiotherapie is niet duidelijk. Het beloop van gehoorstoornissen na bestraling bij kinderkanker is niet bekend.

Conclusie etiologie, prognose carboplatin en gehoorschade
Zie aanvullende evidencesamenvatting carboplatin (Zie Bijlage Gehoor).

Niveau 3	Klinisch relevante gehoorstoornissen komen na behandeling met carboplatin bij circa 4% van de patiënten voor (Dean 2008, Smits 2006, Lambert 2008, Bergeron 2005).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat door carboplatin geïnduceerde gehoorstoornissen enige jaren na de behandeling spontaan herstellen (Lambert 2008).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat door carboplatin geïnduceerde (vooral hoogfrequente) gehoorstoornissen dosisafhankelijk zijn (MacDonald 1994).

Is er een adequate methode om gehoorverlies op te sporen?

De methode om gehoorverlies op te sporen is een toon- en spraakaudiogram, waarbij een gehoordrempel van gemiddeld > 35 dB gehoorschade op toon en puur toon audiogram 1-2-4 kHz (luchtgeleiding) wordt beschouwd als een beperkt spraakverstaan in een omgeving met veel storende geluiden als ruiswaarneming. Bij deze afwijkingen zal de patiënt in aanmerking komen voor een hoortoestel vergoed door de verzekering. Bij kinderen dient deze grens met meer souplesse gehanteerd te worden, met inachtneming van hun taal- en spraakontwikkeling en hun schoolprestaties.

Asymptomatische gehoorschade betreft met name het verlies aan gehoorfunctie buiten het belangrijkste frequentiegebied van spraak, gedefinieerd als liggend tussen 500 en 4000 Hz. Het is niet duidelijk welke drempel van gehoorverlies (klinisch) acceptabel is en zo ja met welk tijdsinterval na de behandeling.

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het toon- en spraakaudiogram het instrument is om gehoorverlies vroegtijdig op te sporen.
-----------------	--

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden?

Bij gehoorschade dient tijdig gebruik te worden gemaakt van geschikte hulpmiddelen, bijvoorbeeld een hoortoestel, eventuele andere geluidsversterkende middelen en een ruismaskeerder. Voorlichting is van belang: zo kan bijvoorbeeld geadviseerd worden om additionele (beroepsmatige) lawaai-overlast te vermijden en er is een relatieve contra-indicatie voor ototoxische medicatie.

Begeleiding met betrekking tot psychosociale gevolgen van gehoorverlies en ernstige tinnitusklachten inzake woonleefmilieu, schoolse situatie en werkomstandigheden is van belang. Hiertoe dient verwijzing naar een audiologisch centrum plaats te vinden.

Ook bij preklinische gehoorschade waarneembaar in de hoge tonen is beperking van lawaai-belasting het advies met aanvullende gehoorbeschermende maatregelen. Jonge kinderen zullen gehoorproblemen zelden concreet melden, maar uiten veelal specifieke symptomen zoals druk gedrag, slechte spraak-taalontwikkeling etc. Vroegtijdige detectie van gehoorverlies en/of

hoogfrequente gehoorschade kan tijdige verschaffing van audioapparatuur induceren, zodat de patiënt zich snel kan leren aanpassen. Bij onverklaarde gedragsproblemen dient audiologische evaluatie plaats te vinden. Tevens kan vermijden van additioneel ototoxische medicatie worden overwogen.

Conclusie therapie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat er klinisch relevante interventies zijn (gehoortoestellen en voorlichting) die screening op gehoorstoornissen van overlevenden van kinderkanker met een verhoogd risico op gehoorproblemen rechtvaardigt.
-----------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Gezien de hoge kans op gehoorproblemen en mogelijke interventies is de werkgroep van mening dat overlevenden behandeld met cispatin ongeacht de dosis iedere 5 jaar een gehooronderzoek dienen te krijgen.

Omdat het risico na carboplatin lager wordt ingeschat hoeft een gehooronderzoek bij deze groep overlevenden alleen eenmalig na 5 jaar verricht te worden. Zijn er geen afwijkingen dan hoeft dit niet herhaald te worden.

Na schedelbestraling is de aanbeveling om bij overlevenden die met meer dan 30 Gy zijn behandeld een gehooronderzoek te verrichten; eenmalig 5 jaar na diagnose. Zijn er geen afwijkingen dan hoeft dit niet herhaald te worden. De grens van 30 Gy is arbitrair. De CBO-evidencesamenvatting vond geen gegevens over gehoorverlies na electieve schedelbestraling voor leukemie (dosis meestal 18-25 Gy) en Hua beschrijft een toename van gehoorschade bij een dosis op de cochlea van meer dan 35 Gy (Hua 2008).

Referenties

Inclusief die van de evidencesamenvattingen:

- Benesch M, Lackner H, et al. Tumor- and treatment-related side effects after multimodal therapy of childhood germ cell tumors. *Acta Paediatr* 2001;90:264-270.
- Bergeron C, Dubourg L, Chastagner P, Mechinaud F, Plouvier E, Desfachelles AS, Dusol F, Pautard B, Edan C, Plantaz D, Froehlich P, Rubie H. Long-term renal and hearing toxicity of carboplatin in infants treated for localized and unresectable neuroblastoma: results of the SFOP NBL90 study. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:32-36.
- Bertolini P, Lassalle M, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children; Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(10):649-655.
- Brock PR, Bellman SC, et al. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:295-300.
- Brock PR, Yeomans EC, et al. Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity. *Br J Cancer* 1992;66:s36-s40.
- Chevreau C, Thomas F, Couteau C, Dalenc F, Mourey L, Chatelut E. Ototoxicity of high-dose carboplatin. *J Clin Oncol* 2005;23:3649-3650.
- Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:130-134.
- Doz F, Pinkerton R. What is the place of carboplatin in paediatric oncology? *Eur J Cancer* 1994;30A(2):194-201.

Freeman CR, Bourgouin PM. Long Term Survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. *American Cancer Society. Cancer* 1996;77(3):555-562.

Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, et al. The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;41(1):77-82.

Gaynon PS. Carboplatin in pediatric malignancies. *Semin Oncol* 1994;21(Suppl 12):65-76.

Grau C, Moller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbrond O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1991;21:723-728.

Hale GA, Marina NM, et al. Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(2):115-122.

Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;1;72(3):892-899.

Huang E, The BS, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Oncol Biol Phys* 2002;52(3):599-605.

Hulst RJ van der, Dreschler WA, Urbanus NA High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;97:133-137.

Ilveskoski I, Saarinen UM, et al. Ototoxicity in children with malignant brain tumors treated with the "8 in1" chemotherapy protocol. *Med and Pediatr Oncol* 1996;27:26-31.

Johannesen TB, Rasmussen K, Winther FO, Halvorsen U, Lote K. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002;53:86-90.

Johannesen TB, Rasmussen K, et al. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;53(1):86-90.

Kennedy IC, Fitzharris BM, Colls BM, Atkinson CH Carboplatin is ototoxic. *Cancer Chemother.Pharmacol* 1990;26:232-234.

Kirkbride P, Liu F-F, Wax M.K. Radiation-induced hearing impairment - A pilot study in patients treated for malignant parotid tumours. *British Journal of Radiology* 1992;65:833-835.

Kretschmar CS, Warren MP. Ototoxicity of preradiation cisplatin for children with central nervous system tumors. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1191-1198.

Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Nai-Kong V. Cheung PD. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006;5;107(2):417-422.

Lambert MP, Shields C, Meadows AT A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:223-226.

Leung W, Hudson M, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia* 2000;14:1185-1190.

Li Y, Womer RB, et al. Predicting cisplatin ototoxicity in children : the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 2004;40:2445-2451.

Liesner RJ, Leiper AD, et al. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994;12(5):916-924.

Low WK, Fong KW Long-term hearing status after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 1998;25:21-24.

Macdonald MR, Harrison RV, Wake M, Bliss B, Macdonald RE Ototoxicity of carboplatin: comparing animal and clinical models at the Hospital for Sick Children. *J Otolaryngol* 1994;23:151-159.

Packer R.J., Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: Childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:3255-3261.

Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991;101:985-991.

Paulino AC, Simon JH, et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1489-1495.

Punnett A, Bliss B, Dupuis LL, Abdoell M, Doyle J, Sung L.Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:598-603.

Schell MJ, Mc Haney VA, et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1989;7(6):754-760.

- Simon T, Hero B, et al. The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Pädiatr* 2002;214:149-152.
- Skinner R, Pearson ADJ, et al. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer* 1990;61:927-931.
- Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2352-2354.
- Skowronska-Gardas A, et al. Evaluation of quality of life in long-term survivors of paediatric brain stem tumors, treated with radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 2004;70:269-273.
- Smits C, Swen SJ, Theo GS, Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AY. Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *Eur J Cancer* 2006;42:492-500.
- Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:140-147
- Tabori U, Sung L, et al. Medulloblastoma in the second decade of life: A specific group with respect to toxicity and management. *Cancer* 2005;103:1874-1880.
- Weatherly RA, Owens JJ, et al. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991;101:917-924.
- Williams GB, Kun LE, et al. Hearing loss as a late complication of radiotherapy in children with brain tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:328-331.

Methoden

Zoekstrategie

Artikelen genoemd in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker en late-effectenboeken

Korte Pubmed search

Datum van samenvatting van literatuur: 23-4-2006

Werkgroepleden

Gehoor

Dr. A. Schouten-van Meeteren (voorzitter)

Dr. C.L. Zuur

Dr. C. Smits

Dr. C. van den Bos

Evidencesamenvatting

Dr. P. Post

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Ogen

Deze richtlijn geldt NIET voor overlevenden van het retinoblastoom. Hiervoor zal in de toekomst een separate richtlijn worden opgesteld.

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

In de recente hoofdstukken in late-effectenboeken die oogheelkundige lange- en kortetermijnproblemen rond de behandeling van kinder- en jeugdkanker bespreken staat een scala aan (late) effecten weergegeven (Ober 2004, Ober 2005). Probleem daarbij is dat de meer acute en de echt chronische late effecten in deze standaardwerken niet duidelijk gescheiden zijn. Bestraling van het oog kan tot velerlei problemen aanleiding geven. Juist op dit gebied lijkt een meer anatomische indeling wenselijk. Een indeling (gebaseerd op Ober et al. (2005)) is als bijlage toegevoegd.

Ook verschillende chemotherapeutica kunnen tot oogheelkundige problemen aanleiding geven. Dit betreft veelal acute problemen zoals conjunctivitis. Het overgrote deel van de problemen die op kunnen treden is acuut van aard, en vrijwel altijd voorbijgaand. Daarnaast betreft het hier ook nog eens heel vaak casuïstiek (Al-Tweigeri 1996).

Voor de mogelijke late effecten veroorzaakt door radiotherapie wordt hier ook verwezen naar bovengenoemde bijlage. In deze bijlage staat een groot aantal chronische bestralingseffecten beschreven. Op basis van oogheelkundige kennis van beide oogartsen in de protocolcommissie is aangegeven voor welke mogelijke problemen duidelijk is dat er pas bij klachten ingegrepen gaat worden. Omdat er dan geen indicatie voor screenen meer bestaat is besloten slechts aan de volgende chronische problemen nader aandacht te besteden:

Bestraling: cataract/glaucoom op basis van iris-neovascularisatie/retinopathie;

Chemotherapie (steroïden): cataract/chronisch steroïdgeïnduceerd glaucoom □.

Ten aanzien van het chronisch steroïdgeïnduceerd glaucoom kan het volgende worden opgemerkt. Op basis van een opmerking in een overzicht van Ober et al. (2004) dat verhoogde druk in het oog kan persisteren na stoppen van de behandeling met steroïden is de literatuur hier verder over nagekeken. Het artikel waarnaar verwezen wordt betreft vier casus met gedurende enkele maanden persisterende hoge druk, bij patiënten met primair oogheelkundige aandoeningen (Spaeth 1977). In een tweetal relatief recente, niet-systematische overzichtsartikelen wordt echter helemaal niet gesproken over een persisterende vorm na stoppen van de systemisch of lokaal toegepaste steroïden (Al-Tweigeri 1996, Kersey 2006), hoewel het fenomeen wel op kan treden tijdens zowel systemische als lokale toepassing (Kersey 2006). Op grond hiervan is er geen evidence voor het ontstaan van chronisch steroïd-geïnduceerd glaucoom bij lange termijn overlevenden van kinderkanker.

Al vanuit heel vroege studies is bekend dat bij een deel van de patiënten het bestralingsgeïnduceerde cataract progressief is (Merriam 1957). Een subklinisch (niet-symptomatisch) cataract kan dus als (mogelijk) voorspellend voor een symptomatisch cataract worden gezien. Bestralingsretinopathie wordt gekarakteriseerd door een langzaam progressieve micro-angiopathie (Friedman 2005). Vroeg gevonden afwijkingen zijn dus voorspellend voor later optredende verdere veranderingen. De lokalisatie van de retinopathie is van belang voor de prognose wat betreft de visus.

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van de verschillende oogheeskundige afwijkingen na de behandeling van kinderkanker?

Wat is het beloop in de tijd?

Wat zijn mogelijke risicofactoren?

Steroïdgeïnduceerd cataract

Frequentie en beloop in de tijd

De meeste studies over steroïdgeïnduceerd cataract betreffen kleine, retrospectieve, niet-gerandomiseerde studies. In een studie bij patiënten met reumatoïde artritis werd in 39% (17/44) van de met steroïden behandelde patiënten een cataract waargenomen. In deze serie bij volwassenen werd geen cataract waargenomen bij een behandeling van minder dan 1 jaar en bij minder dan 10 mg prednison per dag (Black 1960). In een studie bij kinderen werd cataract gezien bij 8/15 kinderen met een behandelingsduur van meer dan twee jaar. Bij een kortere behandelingsduur werd geen cataract waargenomen (Braver 1967). Van eenzelfde grootte is de frequentie beschreven in een oud overzichtartikel waarbij een frequentie van 25% werd waargenomen bij een behandelingsduur van twee jaar (Spaeth 1966).

Bij overlevenden na behandeling voor leukemie zijn twee kleine series beschreven. In een groep van 37 kinderen werden bij 12 (32%) lenstroebeligen waargenomen bij een follow-up tot 10 jaar na behandeling. In deze groep ontvingen op drie kinderen na alle kinderen zowel bestraling als steroïden. Bij geen van de aangedane overlevenden was de afwijking overigens optisch significant en bij de niet bestraalde overlevenden werden geen lenstroebeligen waargenomen (Elliot 1985). In een andere studie werd bij geen van de 18 overlevenden die niet bestraald waren, maar voor hun leukemie uiteraard wel met steroïden behandeld, een oogheeskundige afwijking gevonden (Weaver 1986). In twee studies bij nefrotisch syndroom-patiënten is reversibiliteit van de afwijkingen beschreven in respectievelijk 41% (Limaye 1988) en 64% (Forman 1977) van de aangedane patiënten.

Risico ten opzichte van de normale populatie

In een van de oudere studies wordt een schatting gemaakt van de prevalentie van posterieur subcapsulair cataract in de normale populatie. Deze wordt gesteld op 0.2 procent bij jongvolwassenen en 0.6 procent in de 5e en 6e decade (Spaeth 1966).

Bestralingsgeïnduceerd cataract

Frequentie, beloop in de tijd en risicofactoren

Een probleem bij het beschrijven hiervan is dat in niet alle studies die zijn bestudeerd onderscheid wordt gemaakt tussen klinisch al dan niet relevante afwijkingen. Dit maakt het niet eenvoudig de verschillende studies onderling te vergelijken. Afhankelijk van totale en fractiedosis worden percentages tot aan 100% van aangedane patiënten/overlevenden beschreven (Friedman 2005). Ook kan het aantal aangedane overlevenden in de loop der jaren toenemen. Nieuwe gevallen tot 10 jaar na bestraling zijn beschreven (Spaeth 1977, Fife 1994). Ook een op een enquête gebaseerde studie bij een enkel instituut voor volwassenen in Engeland liet dit zien (Belkacemi 1998).

Ten aanzien van het beloop in de tijd kan (vide supra) nogmaals worden vermeld dat het beeld bij een deel van de aangedane patiënten progressief kan zijn (Merriam 1957).

Als belangrijkste risicofactoren kunnen de dosis en de fractiedosis c.q. het aantal fracties worden aangemerkt. In de eerder genoemde studie wordt de volgende frequentie van voorkomen beschreven (Merriam 1957).

Minimaal cataract inducerende dosis afhankelijk van bestralingsduur

Bestralingsduur	Cataract inducerende dosis	Dosis met 100% cataract
Enkele fractie	2 Gy	
3 weken – 3 maanden	4 Gy	> 11.5 Gy
> 3 maanden	5.5 Gy	

Tevens wordt aangegeven dat fractioneren van de bestraling niet alleen leidt tot een lagere kans op het ontstaan van cataract, maar tevens tot het later optreden van het cataract. De hierboven aangegeven doses die tot cataract aanleiding geven komen overeen met de tolerantiedoses van de lens van 6-12 Gy die elders zijn beschreven (Friedman 2005). Na beenmergtransplantatie zijn frequenties beschreven tussen de 10% en 60% na tien jaar, afhankelijk van fractie, dosis en dosistempo. Dit wordt bevestigd in de Europese studie bij BMT-overlevenden: 60% na TBI in een enkele fractie, 43% na 2 tot 6 fracties en 7% na 7 of meer fracties. Deze studie liet ook een duidelijke relatie met het dosistempo zien; 30% bij ≤ 0.04 Gy/min en 59% bij > 0.04 Gy/min (Fife 1994). In een Nederlandse studie bij kinderen is gekeken naar het effect van het afschermen van de ogen op het optreden van cataract na TBI voor BMT. Zonder afscherming werd bij 19/21 (90%) evalueerbare overlevenden cataract gevonden, met afscherming bedroeg dat 20/64 (31%). Deze studie liet ook zien dat de latentietijd tot het optreden van cataract toenam in de groep waarbij de ogen waren afgeschermd tijdens de bestraling (Van Kempen-Harteveld 2003).

Bestralingsretinopathie

Frequentie en beloop in de tijd

Over het algemeen wordt aangegeven dat deze problematiek zelden voorkomt bij de in de kinderoncologie gebruikelijke bestralingsdoses. In het eerder genoemde leerboek wordt aangegeven dat het bij gebruikelijke fracties van 1.8 tot 2 Gy zelden voorkomt onder de dosis van 60 Gy (Friedman 2005). In een ander overzicht wordt aangegeven dat doses van 30-60 Gy o.h.a. noodzakelijk zijn, maar dat er ook gevallen beschreven zijn na 15 Gy (Ober 2004).

Deze getallen komen goed overeen met hetgeen wordt gezien in een studie voor volwassenen met bestraling voor nasale en paranasale maligniteiten. Onder de 50 Gy werd geen retinopathie waargenomen. Boven de 50 Gy was het voorkomen van ernstige retinopathie afhankelijk van het deel van de retina dat was bestraald (8/13 ogen (62%) waarbij meer dan 60% was bestraald bleek aangedaan, versus 1/8 ogen (15%) bij een kleiner percentage) (Takeda 1999). In een studie met 43 overlevenden van het nasofaryngeaal carcinoom (waaronder 11 kinderen) werd retinopathie waargenomen bij 7 (16%) van de onderzochte overlevenden, waaronder 1 overlevende die als kind was bestraald. Overlevenden die een retinopathie ontwikkelden hadden een hogere dosis op het posterieure deel gekregen, dan de overlevenden die geen retinopathie ontwikkelden (artikel geeft echter geen spreiding in de doses aan) (Rosenblatt 2003).

Bestralingsretinopathie kenmerkt zich door een langzaam progressieve micro-angiopathie. Het ontwikkelt zich tussen de 3 weken en 15 jaar na bestraling, maar meestal tussen de 1 en 3 jaar (Ober 2004).

Conclusie etiologie, prognose

Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met steroïden een verhoogd risico hebben op chronisch steroid-geïnduceerd glaucoom (Al-Tweigeri 1996, Kersey 2006)
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met steroïden een verhoogd risico hebben op cataract. Er is 1 studie verricht waarbij geen van de overlevende leukemiepatiënten die uitsluitend behandeld zijn met steroïden, cataract hebben ontwikkeld (Weaver 1986).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met radiotherapie een verhoogd risico hebben op cataract en retinopathie. Er zijn aanwijzingen dat een hogere bestralingsdosis een hoger risico geeft op deze afwijkingen (Friedman 2005, Van Kempen-Harteveld 2003, Merriam 1957, Ober 2004).
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over het precieze beloop van deze afwijkingen jaren na behandeling voor kinderkanker.

Is er een adequate methode om oogheelkundige afwijkingen met klinische consequenties op te sporen?

Cataract (steroid- of bestralingsgeïnduceerd)

Cataract kan goed worden opgespoord door spleetlamponderzoek. In een vergevorderd stadium kan het met het blote oog worden waargenomen. Steroïdgeïnduceerd cataract kenmerkt zich door klachten over visus (wazig zien) en strooilicht. Hiervoor kunnen anamnestic aanwijzingen worden gevonden.

Bestralingsretinopathie

Dit kan worden opgespoord door fundusonderzoek.

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat spleetlamponderzoek een goede test is voor het diagnosticeren van cataract en dat fundusonderzoek een goede test is voor het diagnosticeren van retinopathie.
-----------------	--

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of bij andere patiëntengroepen?

Cataract

Voor cataract bestaat, onafhankelijk van de oorzaak, een zeer effectieve interventie, namelijk verwijdering van de lens. Hierbij dient opgemerkt te worden dat pas tot therapie over zal worden gegaan indien de klachten van de overlevende daartoe aanleiding geven. Er is niet specifiek gezocht naar bewijs in de literatuur over de effectiviteit van deze behandeling in de groep van overlevenden van kinder- en jeugd-kanker, vanwege het feit dat deze therapie in vele groepen van patiënten al jarenlang zeer effectief is gebleken.

Neovasculair glaucoom en retinopathie

Neovasculair glaucoom treedt doorgaans op samen met de retinopathie. Beide zijn een uiting van ischemie van het oog. Bij retinopathie zal pas worden ingegrepen bij visusklachten of bij uitgebreide ischemie. Zowel bij visusbedreigende retinopathie als bij neovasculair glaucoom wordt behandeld met laser- of cryotherapie. Soms zijn meerdere behandelingen noodzakelijk. Meestal is de behandeling effectief in die zin dat de ischemie bestreden kan worden. De resultaten wat betreft visusbehoud zijn wisselend.

Conclusie therapie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat er een effectieve behandeling is voor cataract en retinopathie waardoor screening voor hoogrisicogroepen gerechtvaardigd is.
-----------------	---

Conclusies wetenschappelijk bewijs

Steroïdgeïnduceerd cataract

Langdurig steroïdengebruik kan zoals boven aangegeven aanleiding geven tot cataract. De duur van het gebruik van steroïden die aanleiding geeft tot cataract komt binnen de kinderoncologie nauwelijks tot niet voor. In een kleine serie leukemieoverlevenden werden na behandeling zonder schedelbestraling geen oogafwijkingen gevonden (Weaver 1986).

Indien er geen bestraling heeft plaatsgevonden lijkt steroïdengebruik tijdens de behandeling van kinderen en jeugdigen met kanker geen grote risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van cataract.

Bestralingsgeïnduceerd cataract

Dit is een belangrijk en veelvuldig voorkomend laat effect, wanneer de lens in het bestralingsveld heeft gelegen. Vooral na totale lichaamsbestraling wordt het in hoge frequentie waargenomen, waarbij het na vele jaren nog kan ontstaan.

Bestralingsretinopathie

Bestralingsretinopathie ontwikkelt zich over het algemeen in de eerste jaren na de bestraling. Over het algemeen wordt waargenomen dat hoge doses bestraling (> 50 Gy) noodzakelijk zijn om tot ontwikkeling van retinopathie te komen.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Screenen op cataract wordt niet meer van belang geacht vanaf de leeftijd van ongeveer 10 jaar. Vanaf die leeftijd zullen de kinderen, indien goed geïnstrueerd, gaan klagen over problemen met het zien. Er zal pas ingegrepen worden bij klachten. Het screenen op jongere leeftijd wordt, indien noodzakelijk op basis van risicofactoren, wel van belang geacht, ter voorkoming van amblyopie. Jonge kinderen zullen namelijk niet altijd klagen over slecht zien.

Voor groepen die extreem lang corticosteroïden hebben gebruikt (zoals recidief-leukemiepatiënten) is onduidelijk hoe groot het risico is op het ontwikkelen van cataract, indien er geen bestraling in het gehele behandeltraject is gebruikt. Omdat er toch nooit sprake is geweest van continu gebruik van steroïden wordt deze kans als heel laag ingeschat. Daarnaast zal het grootste deel van deze overlevenden een dusdanige leeftijd bereikt hebben, dat wijzen op de zeer kleine kans op het ontwikkelen van een cataract voldoende moet zijn.

Een andere overweging om na steroïdengebruik niet systematisch te gaan screenen, is dat binnen Nederland via het consultatiebureau en de schoolartsdienst de visus van alle kinderen wordt gecontroleerd. Kinderen die zich nog niet al te bewust zijn van hun klachten zullen daardoor al worden opgespoord. Van belang is wel om te verifiëren of het kind het consultatiebureau of de schoolarts bezoekt.

Hiernaast kan nog worden opgemerkt dat in een Cochrane Review geen studies konden worden gevonden onder de normale populatie waarin de prevalentie van amblyopie tussen gescreende en niet-gescreende groepen kon worden vergeleken. Ook waren de consequenties van het leven met niet-behandelde amblyopie nog niet gekwantificeerd (Powell 2005).

In de COG-richtlijnen wordt een veel uitgebreidere screening aangegeven. Zo wordt screening op cataract na busulfan aangegeven, terwijl in een overzicht maar 2 casus met cataract en 6 casus met vroege lensveranderingen zijn beschreven na zeer langdurige busulfantherapie. Ook adviseert deze groep op onduidelijke gronden bij iedere oogheelkundige evaluatie funduscopie (Ober 2004).

Wat betreft het screenen op het ontwikkelen van retinopathie gelden wat betreft de ingestelde leeftijdsgrens dezelfde overwegingen als voor het cataract. Ook hier zullen jonge kinderen zich niet altijd bewust zijn van visusproblemen.

Referenties

- Al-Tweigeri T, Nabholz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer* 1996;78:1359-1373.
- Belkacemi Y, Labopin M, Vernant JP, et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 1998;41:659-668.
- Black RL, Ogelsby RB, von Sallmann L, et al. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960;174:166-171.
- Braver DA, Richards RD, Good TA. Posterior subcapsular cataracts in steroid treated children. *Arch Ophthalmol* 1967;77:161-162.
- Elliot AJ, Oakhill A, Goodman S. Cataracts in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol* 1985;69:459-461.
- Fife K, Milan S, Westbrook K, et al. Risk factors for requiring cataract surgery following total body irradiation. *Radiother Oncol* 1994;33:93-98.
- Forman AR, Loreto JA, Tina LU. Reversibility of corticosteroid-associated cataracts in children with the nephrotic syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977;84:75-78.
- Friedman DL, Constine LS. Late effects of cancer treatment. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al. (eds). *Pediatric radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.
- Kempen-Harteveld ML van, van Weel-Sipman MH, Emmens C, et al. Eye shielding during total body irradiation for bone marrow transplantation in children transplanted for a hematological disorder: risk and benefits. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1151-1156.
- Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye* 2006;20:407-416.
- Limaye SR, Pillai S, Tina LU. Relationship of steroid dose to degree of posterior subcapsular cataracts in nephritic syndrome. *Ann Ophthalmol* 1988;20:225-227.
- Merriam GE, Focht EF. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol* 1957;77:759-785.
- Ober M, Beaverson K, Abramson D. Ocular complications. In: Wallace WHB, Green DM (eds). *Late Effects of Childhood Cancer*. Arnold, London 2004.
- Ober M, Servodidio CA, Abramson D. Ocular complications due to cancer treatment. In: Schwartz CL, Hobbie WL, Constine KS, et al (eds). *Survivors of childhood and adolescent cancer. A multidisciplinary approach*. Springer, Berlin Heidelberg 2005.
- Powell C, Porooshani H, Bohorques MC, et al. Screening for amblyopia in childhood. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 3.
- Rosenblatt E, Brook OR, Ehrlich N, et al. Late visual and auditory toxicity of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Tumori* 2003;89:68-74.
- Spaeth GL, von Sallmann L. Corticosteroids and cataracts. *Int Ophthalmol Clin* 1966;6:915-929.
- Spaeth GL, Rodrigues MM, Weinreb S. Steroid-induced glaucoma: A. Persistent elevation of intra-ocular pressure, B. histopathological aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:353-381.
- Weaver RG, Chauvenet AR, Smith TJ, et al. Ophthalmic evaluation of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1986;58:963-968.
- Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated dose-area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:599-605.

Methoden

Zoekstrategie

Voor wat betreft het zoeken naar de wetenschappelijke onderbouwing van deze richtlijn heeft de groep zich in eerste instantie gericht op de twee hoofdstukken uit late-effectenboeken^{1,2}. Vervolgens is

een deel van de referenties uit die boeken opgevraagd en meer in detail geanalyseerd op relevantie en kwaliteit. Ook is gebruikgemaakt van een hoofdstuk uit een recent kinderradiotherapieboek⁶. Daarnaast is er beperkt gezocht naar aanvullende relevante literatuur. Benadrukt dient te worden dat de bestaande literatuur niet systematisch is geanalyseerd.

Datum van samenvatting van literatuur: maart 2007

Werkgroepleden

Ogen

Dr. C. van den Bos (voorzitter)

Prof. dr. N. Schalijs-Delfos

Dr. C. Meenken

Redactie: dr. L. Kremer, drs. R. Mulder, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Vermoeidheid

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Chronische vermoeidheid na curatieve behandeling van kanker wordt gedefinieerd als:

- ernstige vermoeidheid die ten minste 6 maanden bestaat;
- waarbij vermoeidheid als belangrijkste klacht op de voorgrond staat;
- en er geen andere verklaring voor de vermoeidheidsklachten gevonden wordt.

Bij patiënten met vermoeidheid na behandeling van kanker wordt niet gesproken van chronisch vermoeidheidssyndroom, maar van kankergerelateerde chronische vermoeidheid (CRF = cancer-related fatigue). De verschijnselen van vermoeidheid tijdens de behandeling van kanker kunnen overgaan in chronische vermoeidheid. Soms ontstaan de klachten pas geruime tijd nadat de behandeling al beëindigd is.

Oorzaken van vermoeidheid die samenhangen met de ziekte of behandeling, en in vele gevallen omschreven zijn door de diverse werkgroepen (hart, long, nier, endocrien, metaboolsyndroom, neurologisch, infectie, voedingsstatus, gebruik van geneesmiddelen etc.) moeten zijn uitgesloten. Een kort programma van onderzoek om zo nodig organische oorzaken van vermoeidheid uit te sluiten staat hieronder vermeld;

Suggesties voor diagnostiek bij (chronische) vermoeidheid

Zie diverse protocollen van diagnostiek op basis van voorgaande behandeling.

- Volledig bloedbeeld, MCV, MCHC, MCH, reticulocyten
- ASAT, ALAT, LDH, kreatinine, mineralen, glucose, CK
- Serumijzer, ijzerbindingscapaciteit, ferritine, foliumzuur, vitamine B12
- TSH, vrije T4, somatomedine-C = IGF-1, insuline, cortisol
- Titer hepatitis B en C, EBV, CMV en toxoplasma
- Urinesediment, glucose, albumine
- Echocardiogram
- Longfunctie

Hoe hoog is het risico op vermoeidheid na de behandeling van kinderkanker?

Tijdens de behandeling voor kanker komt vermoeidheid voor bij 70-100% van de patiënten (Servaes 2002, Mock 2001). Bij 20-40% van de volwassen ziektevrije kankerpatiënten krijgen deze vermoeidheidsklachten een chronisch karakter (Servaes 2002, Prue 2006). Het is van belang reeds tijdens de behandeling patiënten te wijzen op de mogelijkheid van dit late effect. Herkenning, erkenning en behandeling van dit probleem zijn een essentieel onderdeel van de follow-up van patiënten met kanker (Mock 2001).

Studies over vermoeidheid na behandeling van kanker bij kinderen zijn beperkt en weinig consistent. Langeveld vond extreme vermoeidheid bij 18% van 455 survivors, Moe et al vonden meer items verbonden met vermoeidheid op de General Health Questionnaire bij overleverden van ALL, Wasserman vond een incidentie van 5% bij ex-patiënten met m.Hodgkin en in een andere studie meldde 37% van de patiënten met m.Hodgkin dat hun energieniveau na behandeling niet was teruggekeerd tot normaal (Langeveld 2000, Moe 1997, Wasserman 1987, Fobair 1986). Echter, Zeltzer et al vonden geen verschil tussen 552 overlevenden van ALL en 394 siblingcontroles op de POMS Fatigue subscale (Zeltzer 1997).

Met de Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) vond Langeveld minder algemene vermoeidheid en verminderde motivatie bij 416 long-term survivors in vergelijking met 1026 controles, echter meer

mentale vermoeidheid. Mannelijke survivors hadden een lagere vermoeidheidsscore dan vrouwelijke survivors. Vrouwelijke survivors hadden een hogere score op vermoeidheid dan vrouwelijke controles. Er was een significante correlatie tussen de score voor depressie (Center for Epidemiologic Studies Depression scale = CES-D) en de MFI-20, en een significante correlatie met de ernst van late effecten en zwaarte van behandeling. Opvallend was een negatieve associatie met de diagnose: patiënten met leukemie of lymfoom en schedelbestraling toonden minder vermoeidheid dan patiënten zonder schedelbestraling (Langeveld 2003).

Patiënten die genezen zijn van kanker ervaren in het algemeen al meer beperkingen dan gezonde controles (Servaes 2002, Servaes 2004). Onderzoek wijst uit dat chronische onbegrepen vermoeidheid minimaal een jaar na de behandeling van kanker, nog grote gevolgen heeft voor het dagelijks leven. De ernstige vermoeidheidsklachten geven naast lichamelijke problemen ook vaak psychische, relationele en sociale spanningen (Bleijenberg 2004, Langeveld 2002).

Wat zijn mogelijke risicofactoren?

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen uitlokkende of initiërende en actuele, in stand houdende factoren bij CRF. Ziekte- en behandelingskenmerken hebben geen relatie met de ernst van de vermoeidheid lang na de behandeling (Servaes 2002, Prue 2006, Smets 1998). Er zijn geen aanwijzingen dat specifieke uitlokkende factoren voor vermoeidheid, zoals de ziekte zelf of de behandeling, een verklaring vormen voor de vermoeidheid die jaren later aanwezig is. Hierop lijkt één uitzondering: patiënten waarbij de behandeling voor kanker een langere duur heeft lopen meer kans op chronische vermoeidheid na de behandeling, dan patiënten die een kortdurende behandeling hebben ondergaan. Het is dus aannemelijk dat de vermoeidheid wel geïnitieerd is door de behandeling, maar dat na verloop van tijd andere factoren een rol gaan spelen bij het in stand houden van, zoals de verwerking dat men kanker heeft gehad, angst voor terugkeren van de ziekte, cognities rondom vermoeidheid, het lichamelijke activiteitenpatroon en de ervaren steun en sociale interacties (Servaes 2004). Beïnvloeding van deze in stand houdende factoren door middel van cognitieve gedragstherapie kan leiden tot vermindering van vermoeidheid (Bleijenberg 2004, Gielissen 2006).

Conclusie etiologie, prognose

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat overlevenden van kinderkanker na behandeling een verhoogd risico hebben op vermoeidheid (Fobair 1986, Langeveld 2000, Moe 1997, Wasserman 1978).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een langere behandelingsduur een hoger risico geeft op chronische vermoeidheid (Servaes 2004).
Gebrek aan bewijs	Er is geen kennis beschikbaar over het precieze beloop van vermoeidheid jaren na behandeling voor kinderkanker.

Is er een adequate methode om vermoeidheid op te sporen?

Voor een eenvoudige screening van de vermoeidheid kan de verkorte vermoeidheid-vragenlijst (VVV) worden gehanteerd met een zevenpuntsschaal:

Hieronder staan 4 uitspraken, waarmee u kunt aangeven hoe u zich de laatste twee weken heeft gevoeld. Beantwoord alle vier de uitspraken en plaats *telkens één kruisje bij iedere uitspraak*.

1. Ik voel me moe ja, 7 6 5 4 3 2 1 nee, dat klopt dat klopt niet

2.	Ik ben gauw moe	ja, dat klopt	7	6	5	4	3	2	1	nee, dat klopt niet
3.	Ik voel me fit	ja, dat klopt	1	2	3	4	5	6	7	nee, dat klopt niet
4.	Lichamelijk voel ik me uitgeput	ja, dat klopt	7	6	5	4	3	2	1	nee, dat klopt niet

Totaalscore VVV

Deze vragen worden in het anamneseformulier van de LATER-polikliniek ingevoerd. De totaalscore varieert van 4 tot 28. Hieronder staan de normgegevens (Alberts 1997).

Score VVV

Groepen	laag	beneden gem.	gem.	boven gem.	hoog
Gezonde volwassenen	4	4	5-8	9-14	≥15
Studenten normaal belast	4	5-7	8-14	15-21	≥22
Studenten zwaar belast	≤5	6-9	10-17	18-23	≥24
Patiënten kanker	4	5-12	13-21	22-27	28
Chronisch vermoeidheids- syndroom	≤22	23-25	26-27	28	28

Indien patiënten 18 of hoger scoren op de VVV is de kans dat ze lijden aan ernstige vermoeidheid groot en wordt de Checklist Individuele Spankracht (CIS20r) afgenomen. Dit is een bij volwassenen gevalideerde en tussen 10 en 17 jaar betrouwbaar bevonden vragenlijst van 20 items die verschillende aspecten van het vermoeidheidssyndroom meet (mate van vermoeidheid, concentratie, motivatie en lichamelijke activiteit). Een totale score van 35 of hoger wijst op ernstige vermoeidheid.

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de verkorte vermoeidheid-vragenlijst (VVV) een goed screeningsinstrument is voor vermoeidheid.
-----------------	---

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of bij andere patiëntengroepen?

Er is weinig literatuur over de behandeling van chronische vermoeidheid na behandeling voor kanker. Er is slechts een enkele gerandomiseerde studie (Agteresch 2000) over een deelonderwerp van de aanpak in palliatieve setting en meerdere niet-gerandomiseerde studies (Carlson 2006, Culos-Reed 2006, Gijzen 2005, Hanna 2005, Lindeman 2005, Odervoll 2003, Van Weert 2006, Vickers 2004, Wilson 2005).

Van o.a. de volgende behandelingen zijn positieve effecten op vermoeidheid beschreven:

- Geïndividualiseerde cognitieve gedragstherapie (GGT), speciaal ontwikkeld voor vermoeidheid na curatieve behandeling van kanker is met name effectief gebleken bij chronische vermoeidheid (Bleijenbergh 2004, Gielissen 2006). Deze behandeling is gericht op een aanpak van de in stand houdende factoren van vermoeidheid na kanker, zoals de verwerking van kanker, angst voor recidief, cognities rondom vermoeidheid (somatische) attributies, verzet klachten beperkingen, zelfbeïnvloeding, slaap-waakritme,

activiteitenregulatie (lichamelijke, mentale en sociale activiteit), sociale steun en sociale interacties.

- Multidisciplinaire revalidatieprogramma's zijn met name effectief bij restklachten zoals vermoeidheid na kankerbehandeling. Een voorbeeld hiervan is het programma "Herstel en Balans", een combinatie van lichaamstraining en psycho-educatie met fysieke, psychische en sociale subdoelen (www.herstelenbalans.nl, Gijsen 2005).

Voor ieder van de genoemde modules zijn meetinstrumenten beschikbaar, die bij de patiënt worden afgenomen (Bleyenbergh 2004). Vervolgens wordt behandeling ingezet, gericht op de individuele afwijkende modules bij de betreffende patiënt. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werd na 6 maanden klinisch significante verbetering van vermoeidheid gezien bij 54% van de behandelde slechts bij 4% van de niet-behandelde (wachtlIJst) patiënten (Gielissen 2006).

Conclusie therapie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat geïndividualiseerde cognitieve gedragstherapie (GGT) een effectieve therapie is voor de behandeling van vermoeidheid bij overlevenden van kinderkanker (Bleyenbergh 2004, Gielissen 2006).
-----------------	---

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Chronische vermoeidheid na behandeling voor kanker kan eenvoudig worden vastgesteld met behulp van een gevalideerde korte vragenlijst. De meest effectieve behandeling is geïndividualiseerde cognitieve gedragstherapie.

Referenties

- Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A, Stijnen Th, Wilson JHP. Randomised Clinical Trial of Adenosine 5'-Triphosphate in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J National Cancer Inst* 2000;94:321-328.
- Alberts M, Smets EMA, Vercoulen JHMM, Garssen B, Bleyenbergh G. 'Verkorte vermoeidheidsvragenlijst': een praktisch hulpmiddel bij het scoren van vermoeidheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1526-1530.
- Bleyenbergh G, Gielissen M, Bazelmans E, Berends T, Verhagen C. Cognitieve gedragstherapie voor vermoeidheid na kanker: een behandelprotocol. *TSG* 2004;82:364-370.
- Carlson LE, Smith D, Russell J, Fibich C, Whittaker T. Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:945-954.
- Culos-Reed, et al. Pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psychooncology* 2006;15(10):891-897.
- Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, Cox R, Varghese A, Spiegel D. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4:805-814.
- Gielissen MFM, Verhagen C, Witjes JA, Bleyenbergh G. The effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: A randomised controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4882-4887.
- Gijsen BCM, Koppejan-Rensenbrink AG. Herstel & Balans. Groepsrevalidatie in de oncologie. *Tijdschrift voor kanker* 2003;27(2):36-39.

- Hanna A, Sledge G, Mayer ML, Hanna N, Einhorn L, Monahan P, Daggy J, Bhatia S. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Supportive care in cancer* 2005;14:210-215.
- Langeveld NE, Ubbink MA, Smets EMA. "I don't have any energy": The experience of fatigue in young adult survivors of childhood cancer. *Europ J Oncology Nursing* 2000;4:20-28.
- Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer: a literature review. *Support Care Cancer* 2002;10:579-600.
- Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voûte PA, Haan RJ de, Bos C van den. No excess fatigue in young adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:204-214.
- Lindemalm C, Strang P, Lekander M. Support group for cancer patients. Does it improve their physical and psychological well-being? A pilot study. *Support Care Cancer* 2005;13:652-657.
- Mock V. Fatigue Management. Evidence and Guidelines for Practice. *Cancer* 2001;92:1699-1707.
- Moe PJ, Holen A, Glomstein A, Madsen B, Hellebostad M, Stokland T, Wefring KW, Steen-Johnsen J, Nielsen B, Howlid H, Borsting S, Hapnes C. Long-term survival and quality of life in patients treated with a national ALL protocol 15-20 years earlier: IDM/HDM and late effects? *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:513-524.
- Odervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors-results from a pilot study. *Eur J Cancer* 2003;39:57-63.
- Prue G, Rankin J, Allen J, et al: Cancer related fatigue: a critical appraisal. *Eur J Cancer* 2006;42:846-863.
- Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002;28:27-43.
- Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer: a cross sectional study. *Ann Oncol* 2002;13:589-598.
- Servaes P, Verhagen C, Schreuder B, Veth R, Bleijenberg G. Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumours. *J Pain Symptom Management* 2004.
- Servaes P, Prins J, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue after breast cancer and in Chronic Fatigue Syndrome: similarities and differences. *J Psychosom Res* 2002;52:435-459.
- Smets EM, Visser MR, Willems GA, Garssen B, Schuster UA, Haes JC de. Fatigue and radiotherapy : (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br J Cancer* 1998;78:907-912.
- Weert E van Hoekstra-Weebers J, Otter R, Postema K, Sanderman R, van der Schans C. Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation. *Oncologist* 2006;11:184-196.
- Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, Cassileth BR. Acupuncture for post chemotherapy fatigue: A phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22:1731-1735.
- Wasserman AL, Thompson EI, Wilimas JA, Fairclough DL. The psychological status of survivors of childhood/adolescent Hodgkin's disease. *Am J Dis Child* 1987;141:626-631.
- Wilson RW, Jacobsen PB, Fields KK. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2005;35:721-727.
- Zeltzer LK, Chen E, Weiss R, Guo MD, Robison LL, Meadows AL, Mills JL, Nicholson HS, Byrne J. Comparison of psychologic outcome in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia versus sibling controls: a cooperative Children's Cancer Group and National Institutes of Health study. *J Clin Oncol* 1997;15:547-556.

Methoden

Zoekstrategie

Korte Pubmed search

Datum van samenvatting van literatuur: april 2007

Werkgroepleden

Vermoeidheid

Dr. J. Bökkerink (voorzitter)
Dr. R. Blaauwbroek
Drs. F. Hakvoort-Cammel tot 2007
Dr. J. Prins
Redactie: dr. J. Groot-Loonen, dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Laatste versie: auteurs en dr. J. Groot-Loonen.

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Gebit

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Schade aan het gebit kan ontstaan als gevolg van een direct toxisch effect van radiotherapie of chemotherapie op de tandontwikkeling bij jonge kinderen, maar ook door verminderde speekselproductie, of (groei)stoornissen van de kaak, wat vooral na radiotherapie van de mondholte wordt gezien. De late effecten die kunnen voorkomen aan het gebit zijn irreversibel en bestaan veelal uit cariës, glazuur- en dentineafwijkingen (witte en bruine verkleuringen), vertraagde doorbraak dentitie (vertraagde doorbraak/wisselen van elementen), tandagenesie (missende elementen), vormafwijkingen van de tanden (microdontie, hypodontie, bicuspide tanden), en wortelgroeistoornissen (verkorten/versmallen, open apex). Aan de kaak worden vooral (asymmetrische) kaakmisvormingen gezien, w.o. bothyoplasie, osteonecrose, malocclusie (overbeet/onderbeet), dysfunctie temporomandibulair gewricht en trismus. Late effecten in de mondholte bestaan uit verminderde speekselproductie (xerostomie), gingivitis en parodontitis (Pajari 1988, Chin 1998).

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van gebitsproblemen na de behandeling van kinderkanker?

Vrijwel alle patiënten met radiotherapie (inclusief TBI) hebben een afwijkende gebitsontwikkeling waarbij zowel de wortel als het element zelf is betrokken (Burke 1979, Pietrokovski 1966, Jaffe 1984, Maguire 1987, Van der Pas 2009). In een groep van 250 overlevenden van soft-tissue sarcoma in de hoofd-halsregio vond Raney bij 30% gelaatsmisvorming (waarvoor plastische chirurgie bij 18%) en bij 24% onderontwikkelde of misvormde tanden (Raney 1999).

Bij overlevenden van kinderkanker zijn na bestraling in een dosis van meer dan > 24 Gy vóór de leeftijd van 5 jaar de volgende afwijkingen beschreven: cariës 29%, glazuurhypoplasie 17%, wortelafwijkingen 17-54% (na chemotherapie voor het 10e levensjaar), tandvormafwijkingen 71%, trage doorbraak elementen 4%, microdontie 19-38%, niet aangelegde elementen, multiple afwijkingen 36% ,cosmetische gevolgen 90% (Sonis 1990, Kaste 1997).

Conclusie bijwerking/etiologie

Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op afwijkende tandontwikkeling en cariës verhoogd is bij overlevenden van kinderkanker (Burke 1979, Pietrokovski 1966, Jaffe 1984, Maguire 1987, Van der Pas 2009, Raney 1999).
-----------------	--

Wat zijn de risicofactoren voor gebitsproblemen bij overlevenden van kinderkanker?

Zoals boven vermeld leidt radiotherapie in zeer veel gevallen tot problemen met het gebit, zowel wat betreft een abnormale ontwikkeling van de tanden en het kaakskelet als het voorkomen van cariës. Reeds vanaf een dosis van 4 Gy wordt de kans op tandmisvormingen en eventuele (gerelateerde) kaakocclusieproblemen vergroot (Maguire 1987, Rosenberg 1987). Bestralingsdoses boven 30 Gy verhogen de kans op xerostomie; na een dosis van meer dan 40 Gy kan gebrekkige speekselproductie ontstaan; Fromm vond ernstige cariës bij 45% van deze patiënten (Fromm 1986). Osteonecrose treedt pas op bij radiotherapiedoses hoger dan 60 Gy.

Afwijkende gebitsontwikkeling wordt ook gezien bij chemotherapie, vooral als die voor het 5e levensjaar is toegediend (Jaffe 1984, Purdell-Lewis 1988, Avşar 2007, Fleming 1993, Kaste 1997). Met name langdurige chemotherapie leidt tot gebitsproblemen, waarschijnlijk omdat tandontwikkeling een traag proces is. Pajari vond dat na chemotherapie voor acute lymfatische leukemie het aantal gevulde elementen hoger was dan bij de controlegroep; extra opvallend waren vullingen in de voortanden (Pajari 1995). Hoge dosis en lange duur van de chemotherapie vergroten de kans op problemen, met name op xerostomie en wellicht mede daardoor op cariës en parodontitis (Pajari 2001, Uderzo 1997, Dahllhöff 1997). Ook de aanwezigheid van cariës bij diagnose is een risicofactor voor cariës na behandeling (Pajari 2001)

Xerostomie kan ook optreden in het kader van GVHD na allogene stamceltransplantatie.

De kans op stoornissen in de vorm en de ontwikkeling van de tanden wordt verhoogd indien de behandeling plaatsvindt op een leeftijd dat de tandontwikkeling nog niet voltooid is, dus bij kinderen jonger dan 5-13 jaar (Höltkä 2005, Nasman 1994, Pajari 1995, Rosenberg 1987).

Conclusie etiologie

Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op afwijkende tandontwikkeling en cariës verhoogd is bij overlevenden van kinderkanker van wie het gebit in het bestralingsveld lag (Burke 1979, Pietrokovski 1966, Jaffe 1984, Kaste 1997, Maguire 1987, Van der Pas 2009, Sonis 1990).
Niveau 1	Het is aangetoond dat het risico op afwijkende tandontwikkeling verhoogd is bij overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met alleen chemotherapie (Jaffe 1984, Purdell-Lewis 1988, Avşar 2007).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het risico op gebitsproblemen bij overlevenden van kinderkanker toeneemt indien de behandeling plaatsvond op jonge leeftijd (Höltkä 2005, Kaste 1997, Nasman 1994, Pajari 1995, Rosenberg 1987, Sonis 1990).

Wat is het beloop van gebitsproblemen na behandeling van kanker op de kinderleeftijd?

Over de tijdsintervallen en het beloop in de tijd van de diverse klachten zijn weinig gegevens bekend. Ontwikkelingsstoornissen van het gebit zijn irreversibel. Verschillende stoornissen in de tandontwikkeling hebben op termijn weer andere stoornissen tot gevolg. Zo kunnen een vertraagde tandontwikkeling en een asymmetrische ontwikkeling van het gebit door standsafwijkingen van de tanden leiden tot occlusieproblemen.

Lokale radiotherapie waarbij de speekselklieren in het bestralingsveld liggen leidt vrijwel altijd tot persisterende xerostomie (Fromm 1986), en xerostomie leidt op de duur tot een verhoogde incidentie van cariës. Ook na TBI kan de speekselproductie langdurig verminderd zijn: Dahllhöff vond 3 jaar na TBI een speekselproductie die 75% van de normale waarde was (Dahllhöff 1997). Radiotherapie op het kaakgewricht veroorzaakt fibrose, en op de duur trismus.

Is er een adequate methode om gebitsproblemen op te sporen?

De volgende methoden zijn beschikbaar:

- tandheelkundig en mondhygiënisch onderzoek (tandarts, mondhygiënist)
- orthopantogram (tandarts, orthodontist, kaakchirurg, plastisch chirurg)
- orthodontistisch onderzoek, evt. aanvullende röntgenfoto's (orthodontist)
- kaakocclusieonderzoek (orthodontist, kaakchirurg)

Conclusie diagnostiek

Niveau 4	Er zijn adequate methoden om gebitsproblemen bij overlevenden op te sporen.
-----------------	---

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of mogelijk bij andere patiëntengroepen?

De verhoogde kans op cariës behoeft goede mondhygiëne en tijdig sanerend tandartsbezoek met een op de individuele omstandigheden afgestemd beleid. Bovendien leidt slechte mondhygiëne tot gingivitis en vervolgens parodontitis. Een regime met frequente neutrale natriumfluorideapplicaties is aangewezen

Het sealen van diepe groeven in gebitselementen heeft een preventief effect op het ontstaan van occlusale cariës (Hamlar 1996, Papas 1993). Bij de korte tandwortels kan een verlies aan parodontaal steunweefsel mobiliteit en verlies van elementen veroorzaken.

Xerostomie wordt behandeld met speekselsubstitutie. Pilocarpine kan speekselproductie stimuleren als er voldoende restfunctie is, alhoewel dit bij kinderen slechts zelden is beschreven (Davidovich 2007). Ernstige cariës rond de tandhals bij verminderde speekselproductie na radiotherapie kan zo mogelijk worden voorkomen.

Voor kaakocclusieproblemen zijn orthodontische maatregelen nodig om een overbelasting van gebitselementen te voorkomen, eventueel een nachtelijke splint. Soms dienen elementen te worden verplaatst in verband met korte wortels. In geval van (dreigende) trismus zijn specifieke trainingen voor trismuspreventie levenslang noodzakelijk.

Conclusie therapie

Niveau 4	Gezien de grote kans op gebitsproblemen en het belang van behandeling bij overlevenden van kinderkanker is de werkgroep van mening dat levenslange frequente tandartscontrole noodzakelijk is.
-----------------	--

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

De kans op meer of minder ernstige gebits- en/of kaakproblemen bij overlevenden van kinderkanker is aanzienlijk, vooral als de behandeling heeft plaatsgevonden op een jonge leeftijd voordat de gebitsontwikkeling is voltooid, en vooral na radiotherapie op de mondholte. Maar ook op latere leeftijd kunnen ernstige problemen ontstaan, in het bijzonder als gevolg van verminderde speekselproductie. Om progressie van (potentiële) afwijkingen te voorkomen zijn vroegtijdige tandheelkundige behandeling en waar mogelijk preventie daarom van het grootste belang. Daarom adviseert de werkgroep naast de tandheelkundige zorg, die in Nederland standaard is en in elk geval voor de beneden 18-jarigen in het basispakket van de zorgverzekeringen is opgenomen, extra aandacht c.q. gerichte controles voor overlevenden die behandeld zijn voor hun 13e levensjaar en voor alle overlevenden met bestraling op de mondholte. Patiënten (c.q. hun ouders) dienen tijdig gewezen te worden op het belang van een goede verzekering voor tandheelkundige hulp op volwassen leeftijd. Omdat veel van de late-effectenproblematiek ook bij professionals nog onvoldoende bekend is, adviseert de werkgroep tandheelkundige behandelaars van individuele patiënten goed te informeren over de risico's en de potentiële problemen.

Referenties

- Avşar A, Murat E, Darka O. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development and salivary factors in childhood. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2007;104:781-789.
- Chin E. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. *J Dent Child* 1998;65:468-473.
- Dahlhöff G, Bågesund M, Remberger M, Ringdén O. Risk factors for salivary dysfunction in children 1 year after bone marrow transplantation. *Oral Oncol* 1997;33:327-333.
- Davidovich E, Peretz B, Aframian DJ. Prevention of oral and salivary gland impairment in irradiated adolescent patients with head and neck cancer: a suggested protocol. *Quintessence Int* 2007;38:235-239.
- Fleming P, Kinirons MJ. Study of the dental health of children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in Northern Ireland. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21:309-312.
- Fromm M, Littman P, Raney RB, et al. Late effects after treatment of twenty children with soft tissue sarcomas of the head and neck. Experience of a single institution with a review of the literature. *Cancer* 1986;57:2070-2076.
- Hamlar DD, Schuller DE, Gahbauer RA, et al. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope* 1996;106:972-976.
- Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, et al. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer* 2005;103:181-189.
- Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, et al. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics* 1984;73:816-823.
- Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, et al. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997;11:792-796.
- Maguire A, Craft AW, Evans RG, et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer* 1987;60:2570-2575.
- Nasman M, Björk O, Soderhall S, et al. Disturbance in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Pediatr Dent* 1994;16:217-223.
- Pajari U, Larmas M, Lanning M. Caries incidence and prevalence in children receiving antineoplastic therapy. *Caries Res* 1988;22:318-320.
- Pajari U, Lanning M. Developmental defects of teeth in childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:310-314.
- Pajari U, Yliniemi R, Mottonen M. The risk of caries in childhood cancer diagnosis is not high if the teeth are caries-free at diagnosis. *Pediatr Hemat Oncol* 2001;18:181-185.
- Papas AS, Joshi A, McDonald SL. Caries prevalence in xerostomic individuals. *J Can Dent Assoc* 1993;59:171-174, 177-179.
- Pas-van Voskuilen IGM, Veerkamp JSJ, Raber-Durlacher JE, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer* 2009 DOI 10.1007/s00520-008-0567-1.
- Pietrokovski J, Menczel J. Tooth dwarfism and root underdevelopment following irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;22:95-99.
- Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, et al. Long term results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16:68-71.
- Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou - Sellin R, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:362-371.
- Rosenberg SW, Koldney H, Wong GY, Murphy ML. Altered dental root development on long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukaemia: a review of 17 cases. *Cancer* 1987;59:1640-1648.

Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 1990;66:2645-2652.

Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A, et al. Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. *Bone marrow transplant* 1997;20:865-869.

Methoden

Zoekstrategie

Artikelen genoemd in internationale richtlijnen voor follow-up van kinderkanker en late-effectenboeken

Korte Pubmed search

Datum van samenvatting van literatuur: maart 2007, update augustus 2009

Werkgroepleden

Gebit

Dr. A. Schouten-van Meeteren (voorzitter)

Dr. E. van Dulmen-den Broeder,

Dr. J. Raber-Durlacher

Dr. J. Baart

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Huid

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Welke therapieën veroorzaken huidgerelateerde late effecten?

- Chemotherapie: alkylerende middelen en vincristine (Guérin 2003)
- Radiotherapie: met name boven de 15 Gy (Guérin 2003)
- Chirurgie

Wat zijn de mogelijke late effecten (subklinisch en klinisch) per therapie?

- Chemotherapie: naevi naevocellulares (vanaf nu □naevi□) en melanomen (Green 1993, De Wit 1990, Andreani 2002, Baird 1992, Naldi 1996, Hughes 1989, Corpron 1996, Guérin 2003, Traboulsi 1988)
- Radiotherapie: melanomen en basaalcelcarcinoom, atrofie (Levi 2006, Perkins 2005, arín-Gutzke 2004)
- Chirurgie: littekens, retracties, verkleuringen, hypertrofie, keloid (Wittenberg 1999)

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij overlevenden van kinderkanker het risico op een melanoom of andere schadelijke huidafwijkingen is verhoogd na behandeling met alkylerende middelen, vincristine, of radiotherapie in doseringen van 15 Gy of meer (Guérin 2003).
-----------------	---

Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van (een vergroot aantal) naevi, melanomen en basaalcelcarcinomen na de behandeling van kinderkanker en wat zijn mogelijke risicofactoren?

Zie Bijlage Huid voor de evidencetabellen.

Naevi (naevocellulares)

Er zijn zes studies geïdentificeerd die de frequentie beschrijven van naevi na chemotherapie. Over het algemeen is het aantal naevi bij kinderen die behandeld zijn met chemotherapie hoger dan bij controlepopulaties. Bij kinderen met chemotherapie worden meer naevi gezien op plaatsen waar geen of weinig zonexpositie plaatsvindt. Hieronder vallen plaatsen als voetzolen, handpalmen, schedel behaarde hoofd en op de billen. Het is hiermee aangetoond dat er na behandeling met chemotherapie, gegeven ter bestrijding van kinderkanker, meer naevi voorkomen waarbij de locatie van voorkomen duidelijk afwijkt van de gezonde controlegroep (Green 1993, De Wit 1990, Andreani 2002, Baird 1992, Naldi 1996, Hughes 1989).

Conclusie bijwerkingen/etiologie naevi

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij overlevenden van kinderkanker het risico op het krijgen van een vergroot aantal moedervlekken, welke tevens op locaties worden gevonden waar geen of weinig zonexpositie plaatsvindt, is verhoogd na behandeling met chemotherapie (Green 1993, De Wit 1990, Andreani 2002, Baird 1992, Naldi 1996, Hughes 1989, Corpron 1996).
-----------------	--

Melanoom

Wat betreft het voorkomen van melanomen bij overlevenden van kinderkanker is het risico op melanomen beschreven in 1 cohortstudie en 1 case-report. Hieruit blijkt dat er aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op het krijgen van een melanoom na behandeling voor kinderkanker (Guérin 2003). Er is echter geen bewijs voor een verhoogde mortaliteit als gevolg van een melanoom als tweede primaire tumor.

Conclusie bijwerkingen/etiologie melanoom

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het risico op het ontwikkelen van een maligne melanoom is verhoogd na behandeling met lokale radiotherapie bij overlevenden van kinderkanker (Guérin 2003).
-----------------	--

Basaalcelcarcinoom

Wat betreft het voorkomen van melanomen bij overlevenden van kinderkanker is het risico op basaalcelcarcinomen beschreven in twee cohortstudies van Levi et al (2006) en Perkins et al (2005) en in één case-report van Marín-Gutzke et al (2004). Deze studies laten zien dat er een duidelijk verhoogd risico is op het krijgen van een basaalcelcarcinoom na kinderkanker (SIR 11.6; Levi 2006). Na een kinderkankerbehandeling met radiotherapie was de incidentie van basaalcelcarcinomen 350,1 per 100.000 persoonsjaren ten opzichte van 22.9 per 100.000 persoonsjaren voor niet bestraalde overlevenden van kinderkanker (Perkins 2005). Maar de bewijsvoering voor deze relatie is nog beperkt.

Conclusie bijwerkingen/etiologie basaalcelcarcinoom

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij overlevenden van kinderkanker het risico op basaalcelcarcinoom is verhoogd na behandeling met radiotherapie (Levi 2006, Perkins 2005).
-----------------	---

Littekens

Een litteken ontstaat wanneer er door de epidermis heen is gesneden. In 5 tot 15% van de gevallen zal een wond een ongewoon litteken veroorzaken (Wittenberg 1999). Hoeveel procent dit bij overlevenden van kinderkanker is, is nog niet beschreven in de literatuur. Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat Port-A-Cath-littekens afwijkend zijn en erg belastend kunnen zijn voor de verwerking van kinderkanker (ongepubliceerde data). Wel is duidelijk dat zichtbaarheid van (brandwonden) littekens lagere zelfperceptie bij kinderen geeft en een verminderd zelfvertrouwen bij volwassenen (Fauerbach, 2002).

Conclusie bijwerkingen/etiologie littekens

Gebrek aan bewijs	Het risico op littekens na behandeling met chirurgie bij overlevenden van kinderkanker is niet tot nauwelijks beschreven. Daarmee zijn ook de gevolgen van littekens bij deze populatie onbekend.
--------------------------	---

Wat is het beloop in de tijd?

Er is één studie verricht naar de cumulatieve incidentie van melanomen 10 en 30 jaar na behandeling van kinderkanker. Hierbij is gevonden dat de cumulatieve incidentie toeneemt naarmate de follow-upduur langer is: cumulatieve incidentie na 10 jaar 0.02% en na 30 jaar 0.4% (Guérin 2003). Er zijn nog geen studies bekend die het beloop in de tijd aangeven van naevi.

Conclusie prognose

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het risico op melanomen bij overlevenden van kinderkanker toeneemt bij langere follow-up tijd (Guérin 2003). Echter meer bewijsvoering is nodig om een goede conclusie over het verloop in de tijd te kunnen geven.
-----------------	--

Wat zijn de risicofactoren in de normale populatie voor melanomen?

In 2001 is er een overzicht gepubliceerd van het beschikbare bewijs rondom screening voor melanomen in de normale populatie (Helfand 2001). Hoewel dit geen echte systematische review betreft worden de algemene risicofactoren die in verschillende studies genoemd zijn samengevat in odds ratios. Risicofactoren bestaan op individueel niveau in de vorm van kleur ogen, haar, huid, het hebben van sproeten, genetische factoren en familiale melanomengeschiedenis.

Conclusie bijwerkingen/etiologie melanoom normale populatie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het ontstaan van een melanoom sterk afhangt van de aanwezige risicofactoren en het genetische profiel van de persoon in de normale populatie (Helfand 2001, Bataille 2003).
-----------------	--

Is er een adequate methode om melanomen vroegtijdig op te sporen?

Atypische mole syndroom (AMS)-score

Volgens Bataille et al. (1996) is er een verhoogde kans op melanomen bij aanwezigheid van het atypisch mole syndroom (AMS) phenotyping, wat gekarakteriseerd is als: veel normale naevi/naevi op plekken zonder zonexpositie/atypische naevi. Bij een leeftijd onder 20 jaar geldt een verhoogd risico bij meer dan 50 naevi (<5 mm) en bij een leeftijd tussen 20 en 50 jaar geldt een verhoogd risico bij meer dan 100 naevi.

In de case-controlstudie van Bataille et al (1996) is een risicoscoringsstelsel beschreven: de \square AMS-score \square :

<i>Moedervlekvariabele</i>	score
• ≥ 100 naevi met een leeftijd van 20-50 jaar OF: ≥ 50 naevi met een leeftijd minder dan 20, of > 50 jaar oud	1
• 2 of meer klinische atypische naevi	1
• ≥ 1 naevi op de billen of ≥ 2 naevi op de onderkant van de voet	1
• ≥ 1 naevi op de zijkant v/h hoofd	1
• ≥ 1 gepigmenteerde laesie op de iris	1
maximumscore	5

Risico op melanoom in relatie tot Atypische Mole Syndroom-score in normale populatie

	Odds Ratio (OR) groep 1 (95% CI)	OR groep 2 (95% CI) gecorrigeerd voor aantal atypische naevi	OR groep 3 (95% CI) Gecorrigeerd voor huidtype
--	----------------------------------	--	--

AMS-score 0	OR 1.0	OR 1.0	OR 1.0
1	OR 1.7 (1.2-2.3)	OR 1.5 (1.1-2.2)	OR 1.7 (1.2-2.4)
2	OR 3.2 (2.0-5.2)	OR 2.4 (1.4-3.9)	OR 3.3 (2.0-5.3)
3	OR 10.8 (5.0-24.0)	OR 4.1 (1.7-10.3)	OR 10.0 (4.5-22.1)
4 & 5	OR 36.7 (4.8-282.8)	OR 10.1 (1.2-85.5)	OR 38.0 (4.9-292.7)

Bron: V Bataille (Br J Cancer 1996;73(12):1605-1611)

AMS-score ≥ 3 (gerelateerd aan scores minder dan 3)

	OR (95% CI)	Toegekende effect (95% CI)
Leeftijd jonger dan 40 jaar.	OR 16.1 (4.6-57.7)	20% (5%-82%)
Leeftijd ouder dan 40 jaar	OR 6.9 (2.9-16.6)	13% (4%-36%)

Nederlandse richtlijn melanoom van de huid (CBO-VIKC, melanoom van de huid 2005)

Screening

Volgens de landelijke richtlijn 'Melanoom van de huid' (van het VIKC en CBO) is er een indicatie voor preventieve controle van patiënten met dysplastische naevi naevocellulares of Familiair Atypical Multiple Mole/Melanoma syndrome (FAMMM-syndroom) op basis van risiconiveau.

Daarbij geldt: dysplastische naevi naevocellulares zijn: naevi met ≥ 5 mm in doorsnede, vage begrenzing, onregelmatige vorm, onregelmatige pigmentatie, erytheem (diascopie).

FAMMM-syndroom is: melanoom met/zonder dysplastische naevi naevocellulares bij ten minste twee eerstegraads familieleden of drie melanomen bij tweedegraads familieleden (CBO-VIKC, melanoom van de huid 2005).

Risiconiveau 1 is een verhoogd risico.

Mensen met ten minste 5 dysplastische naevi naevocellulares zonder melanoom, bij een patiënt met één of geen familielid met een melanoom. Bij hen is er vermoedelijk sprake van familiair dysplastische naevi naevocellulares (CBO-VIKC, melanoom van de huid 2005).

Beleidsadvies: informatie (mondeling en schriftelijk) en éénmaal per jaar controle overwogen in overleg met patiënt (relatieve indicatie) (CBO-VIKC, melanoom van de huid 2005).

Risiconiveau 2 is sterk verhoogd risico.

Dit zijn mensen die lid zijn van een familie (t/m tweedegraads) met familiair FAMMM-syndroom.

Beleidsadvies: informatie (mondeling en schriftelijk), éénmaal per jaar of vaker controle (absolute indicatie), kinderen controleren vanaf de leeftijd van twaalf jaar (CBO-VIKC, melanoom van de huid 2005).

Diagnostiek

Pathologiebeoordeling na excisie van verdachte naevi (Helfand 2001).

Total body self examination (door patiënt, ouder, of partner) (Harrison 2002).

ABCDE-checklist, of middels de 7 puntschaal (2 items meer dan de ABCDE, maar erg vergelijkbaar) voor het beoordelen van afwijkende naevi (door dermatoloog of deskundige arts) (Helfand 2001).

Observatie van littekens met behulp van de Vancouver Scar Scale (Lang 2005).

Conclusie diagnostiek

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat onderzoek naar risicofactoren op de ontwikkeling van een melanoom in het algemeen leidt tot een vroege detectie van een melanoom (Bataille 1996).
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat surveillance van mensen met een familiair verhoogd risico op een melanoom zinvol is. Er is echter nog geen invloed op het mortaliteitspercentage aangetoond (Bataille 1996).
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een verhoogde oplettendheid op de aanwezigheid van een voor melanoom verdachte huidafwijking zinvol is bij mensen met een dusdanige combinatie van risicofactoren dat er een aanzienlijk verhoogd risico op melanomen is (Guérin 2003, Hefland 2001, Geller 2002).

Welke effectieve therapie is beschikbaar indien er afwijkingen worden gevonden, bij kinderen behandeld met kanker of bij andere patiëntengroepen?

Beschikbare therapieën voor melanomen betreffen chirurgie, chemotherapie en radiotherapie. Voor basaalcelcarcinoom zijn chirurgie, radiotherapie, chemotherapie en cryotherapie mogelijke behandelopties. Overigens kan er voorlichting gegeven worden. Screening lijkt minder zinvol dan voorlichting. De prognose van een basaalcelcarcinoom is over het algemeen goed en leidt zeer zelden tot de dood (Stulberg 2004, CBO-VIKC, melanoom van de huid 2005). Betreffende naevi zijn er geen gerandomiseerde studies die aantonen dat vroegtijdige opsporing van premaligne aandoeningen de uiteindelijke prognose doet verbeteren (Helfand 2001). Littekens kunnen behandeld worden met plastische chirurgie, siliconepleisters en psychosociale ondersteuning ter voorkoming van pijn, jeuk en psychosociale klachten.

Overige overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Aanbevelingen zullen zich richten op vroegtijdige signalering van melanomen, en niet op basaalcelcarcinomen, ondanks de hoge incidentie van deze tumoren na kinderkanker. Deze keuze is gemaakt omdat een basaalcelcarcinoom ook zonder vroegtijdige signalering een uitermate goede prognose heeft.

In de normale situatie worden mensen met veel naevi en atypische naevi niet gescreend. Bij problemen met moedervlekken of verdachte plekken komen mensen bij de dermatoloog. Informatie over en alertheid op veranderingen zijn dan de interventie van de dermatoloog. Daarnaast kunnen littekens ontstaan na operaties of verwondingen. Deze leveren soms pijn, jeuk en psychosociale klachten; screening hiervoor is niet noodzakelijk, maar alertheid op dergelijke klachten is aan te raden.

In Nederland is er een Richtlijn melanoom van de huid gepubliceerd. De richtlijn is een samenwerking tussen de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) en het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Hierin is onder andere een onderdeel screening van melanomen opgenomen. Er wordt daarbij geadviseerd om alleen bij mensen met een verhoogd of sterk verhoogd risico informatie (mondeling en schriftelijk) te verstrekken over melanomen en de preventie daarvan. Alleen kinderen (>12 jaar) en volwassenen met een sterk verhoogd risico zullen gestructureerd worden gevolgd bij de dermatoloog.

Referenties

- Andreani V, Richard MA, Blaise D, et al. Naevi in allergenic bone marrow transplantation recipients: the effect of graft-versus-host disease on naevi. *Br J Derma* 2002;147:433-441.
- Baird EA, McHenry PM, MacKie RM. Effect of maintenance chemotherapy in childhood on numbers of melanocytic naevi. *BMJ* 1992;305:799-801.
- Bataille V, Newton Bishop JA, Sasieni P, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer* 1996;73:1605-1611.
- Bataille V. Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39:1341-1347.
- Fauerbach JA, Heinberg LJ, Lawrence JW, et al. Coping with body image changes following a disfiguring burn injury. *Health psychology* 2002;21(2):115-121.
- Green A, Smith P, McWhirter W, et al. Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer. *Br J Cancer* 1993;67:1053-1057.
- Guérin S, Dupuy A, Anderson H, et al. Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:2379-2386.
- Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R, et al. How good are parents at assessing melanocytic nevi on their children? A study comparing parental counts, dermatologist counts and counts obtained from photographs. *Am J Epidemiol* 2002;155(12):1128-1136.
- Helfand M, Mahon SM, Eden KB, et al. Screening for skin cancer. *Am J Prev Med* 2001;20:47-58.
- Hughes BR, Cunliffe WJ, Bailey CC. Excess benign melanocytic naevi after chemotherapy for malignancy in childhood. *BMJ* 1989;229:88-91.
- Lang EM, Eiberg CA, Brandis M, et al. Biobrane in the treatment of burn and scald injuries in children. *Ann Plas Surg* 2005;55(5):485-489.
- Levi F, Moeckli R, Randimbison L, et al. Skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(5):656-659.
- Marín-Gutzke M, Sánchez-Olaso A, Brerenguer B, et al. Basal cell carcinoma after radiation therapy, case report and review. *Ann Plast Surg* 2004;53:593-595.
- Naldi L, Adamoli L, Fraschini D, et al. Number and distribution of melanocytic nevi in individuals with a history of childhood leukemia. *Cancer* 1996;77:1402-1408.
- Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3733-3741.
- Richtlijn Melanoom van de huid. ISBN 90-8523-061-6. Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) en Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. 2005. Uitgeverij Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn.
- Stulberg DL, Crandell B, Fawcett RS. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas. *Am Fam Physician* 2004;70:1481-1488.
- Traboulsi EI, Zimmerman LE, Manz HJ. Cutaneous malignant melanoma in survivors of heritable retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1059-1061.
- Wit PEJ de, Vaan GAM de, Boo TM de, et al. Prevalence of naevocytic naevi after chemotherapy for childhood cancer. *Med Ped Oncol* 1990;18:336-338.
- Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, et al. Prospective, single-blind, randomised, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsedlaser and silicon gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Archives of dermatology* 1999;135:1049-1055.

Methoden

Zoekstrategie

Voor de beantwoording van de vraagstellingen is in februari 2006 gezocht naar relevante informatie en artikelen over melanomen, naevi of andere huidtumoren. In de PubMed database is gezocht naar gerandomiseerde studies, naar gecontroleerde studies, cohortstudies en systematische reviews over huidkanker en late huideffecten na kinderkanker. Naast Pubmed is de search voortgezet door gebruik te maken van boeken over late effecten van kinderkanker en nationale en internationale richtlijnen met

betrekking tot screening van de gezonde populatie en van de populatie van overlevenden van kinderkanker in het bijzonder.

Datum van samenvatting van literatuur: oktober 2006

Werkgroepleden

Huid

Drs. K. Braam (voorzitter)

Dr. L. Kremer,

Dr. M. Wintzen

Dr. C. van den Bos

Dr. A. Schouten-van Meeteren

Dr. E. van Dulmen-den Broeder

Redactie: dr. L. Kremer, drs. R. Mulder, dr. A. Postma

Aanbevelingen

Geformuleerd in werkgroep, goedgekeurd door taakgroep SKION LATER in juni 2009

Hoofdstuk 6. Bijlagen bij documenten werkgroep 1. Diagnostiek en therapeutische consequenties

Bijlagen Tweede tumoren

Bijlage 1: Screeningsmethoden borstkanker, met accent op hoogrisicogroepen

Screeningsmethode borstzelfonderzoek

Het recente Cochrane review (referentie) bevestigt de conclusie van de NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1.

Diagnostische methoden

Borstzelfonderzoek (BSE)

Borstkanker kan opgespoord worden door borstzelfonderzoek, maar dat vergt gedegen training, gemotiveerde vrouwen en goede compliance (Harvey 1997). Er is geen informatie over sensitiviteit/specificiteit in hoogrisicogroepen op basis van familiale belasting of stralingsblootstelling. Diller et al. (2002) beschrijven 90 patiënten met m.Hodgkin (leeftijd 24-51 jaar) die voor screening zijn opgeroepen en waarbij 12 cases van borstkanker werden gevonden. Drie daarvan waren 'palpalable mass by patient', één 'palpable mass by doctor' en één 'palpable mass' (zie table 3) (Diller 2002).

Palpatie door arts, 'clinical breast examination' (CBE)

Er zijn geen trials die CBE vergelijken met een niet-gescreende controlegroep. Een gepoolde analyse van trial data rapporteert een sensitiviteit van 54% (48-60%) en specificiteit van 94% (90-97%) (Barton 1999), hoewel een deel van de studies naast CBE ook mammografie gebruikte en dus een deel van de tumoren werd ontdekt op het mammogram voordat ze door CBE ontdekt konden worden. De positive likely ratio+ = 10.6 (5.8-19.2) en de negative likely ratio is = 0.47 (0.40-0.56), dus een positieve CBE heeft een betere voorspellende waarde voor het hebben van borstkanker dan een negatieve CBE heeft voor het uitsluiten van borstkanker. Factoren die in sommige, maar niet alle studies geassocieerd zijn met lagere sensitiviteit zijn: leeftijd <50 jr, 'lumpy breasts' en grote borsten (Barton 1999). In het artikel wordt belang van uniforme en consistente wijze van CBE beschreven met illustraties (Barton 1999).

Bij onderzoek onder jonge vrouwen met een familiale belasting bleek een sensitiviteit van slechts 18% voor halfjaarlijks CBE, maar al deze vrouwen werden gelijktijdig gescreend met mammografie en MRI (Kriege 2004).

Mammografie

Algemene bevolking

Borsttumoren kunnen worden opgespoord met mammografie waarbij de gevonden tumoren gemiddeld kleiner zijn dan nieuwe tumoren in de algemene bevolking en er een hoger percentage ductaal carcinoma in situ (DCIS) gevonden wordt. De sensitiviteit is sterk afhankelijk van borstdensiteit en leeftijd (tabel 3), d.w.z. dat bij een hoge dichtheid en bij premenopauzale vrouwen de sensitiviteit lager is dan bij een lage dichtheid en bij postmenopauzale vrouwen. Deze kenmerken hangen sterk doch niet 100% samen.

Tabel 1a/b

Sensitiviteit (%) van eerste screening met follow-up van één jaar in de algemene bevolking

Leeftijd	Invasief carcinoom	DCIS	Leeftijd	Invasief + DCIS
30-39	58	77	<40	54
40-49	75	87	40-49	77
50-59	92	93	50-65	78
60-69	93	94	>65	81
>69	87	91		

Bron: mammacarcinoomdiagnostiek en -screening – CBO/NABON-richtlijn, 2000; www. Oncoline.nl

Hoogrisicogroep: familiale belasting

In een hoogrisicogroep jonge vrouwen met familiale belasting was de sensitiviteit 40%. NB Voor alle studies geldt dat de berekeningen afhankelijk zijn van de gekozen cut-off voor classificatie van het mammogram (in dit geval BI-RADS categorie ≥ 3 ; andere studies gebruiken BI_RADS 4-5, in dat geval zou de sensitiviteit van deze studie 24% zijn geweest!) (Kriege 2004).

In deze hoogrisicogroep was de sensitiviteit voor invasieve tumoren naar leeftijd ook lager dan in de algemene bevolking, van 21% voor vrouwen <40 jaar tot 50% voor vrouwen van 50 jaar en ouder (tabel 4). De sensitiviteit was lager bij hoge borstdensiteit (29%) dan bij lage borstdensiteit (43%). NB Alle vrouwen hadden ook halfjaarlijks CBE (Kriege 2006).

Tabel 2

Sensitiviteit (%) van screening met mammografie in jonge hoogrisicogroep op basis van familiale belasting

Leeftijd	Invasief carcinoom
<40	21
40-49	35
≥ 50	50

Bron: Kriege, 2006

Hoogrisicogroep: bestraling voor m.Hodgkin

Diller et al. (2002) includeerden 90 vrouwelijke overlevenden van m.Hodgkin >8 jaar na behandeling in prospectieve follow-up voor borstkanker (54% van eligible patiënten). Zij adviseerden tweejaarlijks mammogram tot leeftijd 30 en jaarlijks mammogram op oudere leeftijd + jaarlijks CBE + aanbevelingen voor BSE. De gemiddelde leeftijd bij aanvang follow-up was 38 jaar (range 24-51 jaar). Na een mediane follow-up van 3 jaar werden 10 invasieve en 2 in situ borstkankers gevonden bij 10 vrouwen. Alle 12 tumoren waren achteraf zichtbaar op het mammogram hoewel slechts 7 via mammografie primair ontdekt werden, 2 door CBE, 2 door BSE en eentje door palpatie. Acht invasieve tumoren waren T1 en kleiner dan 2 cm en 2 waren multifocaal.

Echografie

In de klinische praktijk wordt echografie vooral gebruikt voor nadere diagnostiek van een beperkt veld in de borst en voor image-guided biopsies. De review door Smith (2003) vat de kenmerken van screenen met ultrasound als volgt samen:

- lage kosten
- sommige borsttumoren alleen ontdekt met echografie maar niet op mammogram
- waarde met name voor vrouwen met hoge borstdensiteit
- sensitiviteit lager dan mammografie en MRI
- specificiteit lager bij jonge vrouwen, net als mammografie
- ervaren radiodiagnostisch laborant/radioloog noodzakelijk

- gebrek aan gestandaardiseerde techniek en interpretatie
- kan microcalcificaties niet aantonen
- meer vals-positieven dan met mammografie

Sindsdien zijn ten minste twee studies verschenen die screenen met echografie en andere modaliteiten.

Een studie onder 529 vrouwen met familiale belasting (Kuhl 2005) vond een lagere sensitiviteit voor echografie (40%) en mammogram (33%) of de combinatie van de twee (49%) ten opzichte van MRI (91%). Een Canadese follow-upstudie onder 236 vrouwen vond een lage sensitiviteit voor echografie (33%) en mammogram (36%) doch hoge specificiteit voor beide (resp. 99.8% en 96%). Slechts 7 van 22 tumoren (16 invasief en 6 DCIS) waren op echogram aantoonbaar. Echter, 2 tumoren werden alleen op de echo en 2 alleen op het mammogram gezien (Warner 2004).

MRI

Er zijn geen studies die screenen met MRI vergelijken met een ongescreende controlearm en er zijn nog geen resultaten van studies die screenen met MRI onder kankersurvivors.

Vier prospectieve cohortonderzoeken in Canada, Nederland, UK en Duitsland (n=239 tot 1909 per studie) vergeleken de effectiviteit van jaarlijkse of halfjaarlijkse screening met MRI en/of mammografie in een jonge hoogrisicogroep op basis van familiale belasting (gemiddelde leeftijd 40-46 jaar) van bewezen of verdachte BRCA1/2- of P53 mutatiecarriers (Kriege 2004, Warner 2004, MARIBS study group, 2005, Kuhl 2005).

De sensitiviteit van MRI (71-90%) was in alle studies hoger dan van mammografie (33-40%) en het hoogste voor de combinatie van beide technieken (86-94%). De specificiteit daarentegen was hoger voor mammografie (93-95%) dan voor MRI (81-95). Alle betrouwbaarheidsintervallen waren breed, bijv. voor de UK-studie sensitiviteit mammogram 40% (95% BI: 26-56%) (MARIBS, 2005). In de UK-studie was het verschil in sensitiviteit tussen MRI en mammografie het grootst voor vrouwen met het hoogste risico op borstkanker, d.w.z., BRCA1-carriers: sensitiviteit resp. 92% vs. 23% maar niet meer significant verschillend voor de BRCA2-groep: sensitiviteit resp. 58% vs. 50% (MARIBS 2005). Echter, in de Duitse studie was de sensitiviteit voor MRI 100% voor alle 3 hoogrisicogroepen (20%, 21-40% en carriers). In zowel de Nederlandse als de UK-studie was de sensitiviteit voor DCIS echter beter bij mammografie dan MRI. Voldoende ervaring met MRI lijkt de specificiteit in het algemeen en de vroege herkenning van DCIS te verhogen naarmate de tijd vordert, d.w.z., dat in het Canadese onderzoek de sensitiviteit van MRI voor DCIS in recente jaren juist beter is dan voor mammografie, analoog aan situatie voor invasieve tumoren (Warner & Causer 2005, Warner 2004).

Rol van leeftijd

Kriege et al. (2006) beschrijven sensitiviteit en specificiteit van MRI en mammografie naar leeftijd. De sensitiviteit van MRI voor invasieve tumoren is respectievelijk 71%, 88% en 75% voor de leeftijdsgroepen <40, 40-49, en 50+ jaar. De sensitiviteit van MRI voor alle tumoren (incl. DCIS) is voor alle leeftijdsgroepen iets lager. De sensitiviteit hangt sterk samen met densiteit, d.w.z. was 100% voor borstweefsel met een lage densiteit en 67% voor een hoge densiteit (Kriege 2006).

Het percentage vals-positieven voor MRI was 10%, 12% en 8%, respectievelijk voor de leeftijdsgroepen <40, 40-49 en 50+ jaar. Deze percentages waren resp. 4%, 6% en 5% voor mammografie.

Technisch (NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1): bij premenopauzale vrouwen MRI verrichten op dag 5-15 geteld vanaf 1e dag van de menstruatie. Altijd beoordelen in samenhang met echografie en mammografie.

Effect van vroegdetectie op stadiumverdeling en sterfte

Borstzelfonderzoek (BSE)

Twee studies van vrouwen met nieuw-gediagnosticeerde borstkanker vonden dat tumoren ontdekt door borstzelfonderzoek of palpatie door een arts een gunstigere stadiumverdeling hadden; echter, er was geen follow-up voor sterfte (Greenwald 1978, Smith 2003). Twee belangrijke aspecten zijn (1) dat niemand van die groepen ooit een mammogram had en (2) dat een aantal tumoren per toeval ontdekt werd door de betreffende vrouwen, d.w.z. niet per se tijdens BSE, hetgeen wellicht suggereert dat 'increased self-awareness' een rol speelt bij de diagnostische waarde van BSE (Smith 2003).

Een review door de US Preventive Services Task Force concludeert op basis van twee trials (in de voormalige Sovjet-Unie en China) dat er onvoldoende bewijs is voor het nut van borstzelfonderzoek, d.w.z. weinig bewijs dat borstkankersterfte vermindert en aanwijzingen voor verhoogd risico op vals-positieve uitkomsten en biopsieën (Humphrey 2002).

In de Shanghai-trial werden 260.000 vrouwelijke medewerkers in de textielindustrie gerandomiseerd naar wel of geen intensieve training voor borstzelfonderzoek (BSE), in een land zonder bevolkingsonderzoek met mammografie. Na 11 jaar follow-up was de incidentie van borstkanker nagenoeg gelijk in de BSE- en de controlegroep (857 vs. 890 cases; $p=0.47$). Er waren kleine, niet-significante verschillen wat betreft het aandeel in situ tumoren (3.9% in de BSE groep en 3.2% in de controlegroep) en tumoren <2 cm bij diagnose (44.9% vs 41.6%) maar niet wat betreft uitbreiding naar lymfeklieren. De mate van 'regional lymph node involvement' was gelijk tussen de twee groepen. Er was geen verschil in sterfte ten gevolge van borstkanker (N=135 vs 131 sterfgevallen, RR=1.04, 95% BI: 0.82-1.33). Echter, in de BSE-groep werden significant meer biopsies genomen voor goedaardige borsttumoren (2761 vs. 1505, $p<0.001$) die vaker kleiner van omvang waren (47% < 2 cm in BSE-groep vs. 42% in de controlegroep).

Dit onderzoek geeft geen uitsluitsel over de mogelijk toegevoegde waarde van BSE in populaties waar a) mammografie veel gebruikt wordt en b) de stadiumverdeling bij diagnose ongunstiger is dan in de Chinese populatie en c) de compliance minder is dan bij deze strikte studie, d.w.z. factoren die een potentiële sterftereductie naar verwachting nog meer zouden verminderen (Smit 2003).

De UK Trial of Early Detection of Breast Cancer onder vrouwen in de leeftijd 45-64 jaar vergelijkt (non-gerandomiseerd) BSE met mammografie. Een vergelijking met population rates vond geen verschil in borstkankersterfte in de BSE-groep (RR=0.99, 95% CI: 0.87-1.12) (UK trial of Early Detection of Breast Cancer, Lancet 1999).

Er zijn geen studies die effectiviteit van borstzelfonderzoek systematisch hebben onderzocht in hoog-risicogroepen met familiale belasting of na radiotherapie.

Palpatie/CBE

Een uitgebreid literatuuronderzoek door de American Cancer Society (Smith 2003) concludeert dat er maar weinig evidence is dat CBE sterfte kan reduceren. Positieve aspecten van CBE: (1) sommige borsttumoren die gemist worden door mammografie zijn wel ontdekt via CBE en (2) combinatie van CBE en mammografie is in sommige RCTs geassocieerd met sterftereductie (Smith et al. 2003). Echter, dat is wel gebaseerd op studies die oude imagingtechnieken gebruiken zodat de bijdrage van CBE in de moderne tijd waarschijnlijk kleiner is.

Mammografie

Met mammografie opgespoorde tumoren zijn gemiddeld kleiner dan nieuwe tumoren in de algemene bevolking en hebben een veel hoger percentage DCIS. Een meta-analyse van 8 recente trials voor de leeftijdsgroep 40-74 jaar laat een overall reductie in borstkankersterfte van 24% zien (95%BI: 39-74).

De trials met de 'stage shift' tonen consistent ook de sterkste reductie in borstkankersterfte (Smith 2003).

Leeftijd 50-75 jaar

Volgens een recent rapport van de Gezondheidsraadcommissie leidt systematisch bevolkingsonderzoek met mammografie bij vrouwen in de leeftijdsgroep 50-75 jaar tot een reductie van borstkankersterfte in de orde van 28% na 7 jaar en 25% na 13 jaar (Gezondheidsraad 2002). In 1990, voorafgaand aan de implementatie van de landelijke borstkankerscreening in Nederland, was de reductie in borstkankersterfte geschat op 33% (Gezondheidsraad 2002).

Leeftijd 40-49 jaar

In Nederland is een pilotstudie gedaan om screening voor 40-49, 50-69 en 70+ leeftijdsgroepen te vergelijken. Het aandeel screen-detected kankers was voor deze groepen respectievelijk 37%, 48% en 35% en in alle groepen waren deze tumoren kleiner dan klinisch ontdekte tumoren. Echter, alleen in de groep 50-69 was de proportie met okselkliermetastasen en metastasen op afstand significant kleiner na screening dan bij klinisch ontdekte tumoren. Sterfte werd niet gerapporteerd (Peer 1994).

De grootste trial, de Canadese CNBSS-I gerandomiseerde trial vergeleek BSE en mammografie met BSE+CBE, in 2 groepen van 25.000 vrouwen in de leeftijd 40-49 jaar (Miller 2002). **De verdeling naar tumoromvang was gunstiger** na ontdekking via mammografiegroep (19% > 2 cm) dan na ontdekking via CBE (42% > 2 cm) of in de 'usual care'-groep (50% >2 cm). Echter, na follow-up van gemiddeld 13 jaar was er **geen significant verschil in borstkankersterfte**; N=84 vs. 75 voor mammografie vs. usual care groep (cumulatieve rate ratio = 1.12, 95% BI: 0.82-1.53). **De overall sterfte was echter identiek.**

Swedish two-county trial (Tabar 1995), 20.000 vrouwen 40-49 jaar, 2-jaarlijkse interval. Relatieve sterfte was 0.87 (95% BI: 0.54-1.41); echter wel verschil tussen de 2 counties; ten opzichte van de 50+ poot van dit onderzoek veel intervalekankers. In deze studie werden grotere tumoren in de controlegroep gevonden dan in de Canadase controlegroep, mogelijke verklaring voor groter effect in deze studie dan in Canadese studie. **Screening vaker dan tweemaal nodig om grotere sterftereductie te bereiken in de 40-49 jr groep (Smith 2003).**

De UK Trial of Early Detection of Breast CAncer (Lancet 1999) vergeleek effect van mammografie of BSE met de algemene bevolking en vond een reductie in sterfte ten gevolge van borstkanker van 35% (rate ratio 0.65 95% BI: 0.50-0.86), die statistisch niet verschillend was naar leeftijd. De jongste vrouwen in dit cohort waren 45-46 jaar bij start van de screening en het effect werd al gezien voordat zij de leeftijd van 50 bereikten (Smith 2003).

Overview of Swedish trials: mortality reduction by age at entry:

40-49 jaar: RR=0.90 (0.65-1.24)

50-59 jaar: RR=0.72 (0.58-0.90)

60-69 jaar: RR=0.69 (0.54-0.88)

(Beemsterboer 1998, Nystrom 1993)

MISCAN-simulatiemodel (de Koning 1995): Inschatting dat 70% van de benefit in de leeftijdsgroep 40-49 bij aanvang, eigenlijk komt van screens uitgevoerd na het 50e levensjaar; echter power niet voldoende om alternatieve hypothese te verwerpen, d.w.z. dat screening <50e levensjaar hetzelfde effect heeft als screenen in 50-59 jr leeftijdsgroep (Moss 2004, De Koning 1995).

Samenvatting

Er is uiteenlopend bewijs voor effectiviteit van screening voor het 50e levensjaar. Sommige studies vinden een sterftevoordeel, andere niet. Deze evidence is door verschillende instanties op verschillende manieren geïnterpreteerd; bijvoorbeeld, de American Cancer Society beveelt population-

based screening met mammografie vanaf 40 jaar aan, terwijl dit in Nederland pas vanaf het 50e jaar als voldoende bewezen effectief wordt beschouwd.

Echografie

Er zijn geen aparte studies gedaan naar stadiumverdeling bij screening met echografie en/of naar eventuele sterftereductie, aangezien echografie alleen als aanvullend diagnosticum is gebruikt in trials naar effectiviteit van gecombineerde screeningsmodaliteiten.

MRI

Er zijn nog geen studies die sterfte ten gevolge van borstkanker of algemene sterfte evalueren na screening met MRI.

Overige overwegingen bij definiëren risicogroep

Het cumulatief risico op borstkanker onder bestraalde overlevenden van m.Hodgkin op 40-jarige en 45-jarige leeftijd is geschat op resp. 14% en 20% (95% BI: 11-29%) na correctie voor competing risks (Bhatia 2003). Het cumulatief risico op hogere leeftijd is nog niet bekend aangezien er geen studies zijn met voldoende follow-up voor betrouwbare schattingen.

Het gemiddelde cumulatief risico (en 95% BI) voor borstkanker op 40-jarige leeftijd is 11% (8-15%)* voor BRCA1-carriers en 6% (4-9%)* voor BRCA2-carriers. Corresponderende risico's op 50- en 70-jarige leeftijd zijn respectievelijk 38% (31-45%)* en 65% (44-78%) voor BRCA1-carriers en respectievelijk 15% (11-20%) en 45% (31-56%) voor BRCA2-carriers. (* Deze waarden zijn geschat uit de figuren 3 en 4 in het artikel van Antoniou, 2003)

Conclusie vergelijkbaarheid BRCA1/2-carriers met HL-survivors die bestraald zijn: tot leeftijd 40 jaar vergelijkbaar excess risk maar onduidelijk of het heel hoge life-time risk van de BRCA1/2-carriers ook van toepassing zal zijn op de overlevenden van m.Hodgkin

Het is onduidelijk wat het cumulatief risico is van vrouwen die voor andere kindertumoren bestraald zijn met lagere doses op de borst.

BRCA1-carriers hebben minder vaak DCIS, dus minder vaak calcificaties die juist op een mammogram goed zichtbaar zijn; BRCA2-carriers hebben juist vaak DCIS.

BRCA1-carriers hebben vaker snelgroeiende, agressieve borstkanker, d.w.z. dat er vaker intervalekankers van agressieve aard optreden zodat meer frequent screening dan in de algemene bevolking nodig is (per half jaar of per jaar).

Er is geen bewijs dat overlevenden van m.Hodgkin meer agressieve tumoren zouden hebben dan de algemene bevolking, dus er is geen reden om halfjaarlijks in plaats van jaarlijks te screenen zoals bij familiale belasting gebeurt.

Het life-time risk in de algemene bevolking is ongeveer 10%.

Overige opmerkingen

- Er zijn geen studies over efficacy (reductiesterfte) van screening onder patiënten bestraald voor kindertumor.
- Onder andere hoogrisicogroep BRCA1/2-carriers: ook geen bewijs voor efficacy, wel aanwijzingen uit stadiumverdeling bij MRI-screening dat het effectief kan zijn.
- Onder overlevenden van m.Hodgkin wordt het cumulatief risico op 40-jarige en 45-jarige leeftijd geschat op resp. 14% en 20% (95% BI: 11-29%) na correctie voor competing risks (Bhatia 2003). Het cumulatief risico op hogere leeftijd is nog niet bekend aangezien er geen studies zijn met voldoende follow-up voor betrouwbare schattingen.
- Het gemiddelde cumulatief risico (en 95% BI) voor borstkanker op 40-jarige leeftijd is 11% (8-15%)* voor BRCA1-carriers en 6% (4-9%)* voor BRCA2-carriers. Corresponderende risico's op 50- en 70-jarige leeftijd zijn respectievelijk 38% (31-45%)* en 65% (44-78%) voor BRCA1-carriers en respectievelijk 15% (11-20%) en 45% (31-56%) voor BRCA2-carriers. (* deze waarden zijn geschat uit de figuren 3 en 4 in het artikel (Antoniou 2003).
- Conclusie vergelijkbaarheid BRCA1/2-carriers met overlevenden van m.Hodgkin die bestraald zijn: tot leeftijd 40 jaar vergelijkbaar excess risk maar onduidelijk of het heel hoge life-time risk van de BRCA1/2-carriers ook van toepassing zal zijn op de overlevenden van m.Hodgkin .
- Onduidelijk wat het cumulatief risico is van vrouwen die voor andere kindertumoren bestraald zijn met lagere doses op de borst.
- BRCA1-carriers hebben minder vaak DCIS, dus minder vaak calcificaties die juist op een mammogram goed zichtbaar zijn; BRCA2-carriers hebben juist vaak DCIS.
- BRCA1-carriers hebben vaker snelgroeiende, agressieve borstkanker, d.w.z. dat er vaker intervalekankers van agressieve aard optreden zodat meer frequent screening dan in de algemene bevolking nodig is (per half jaar of per jaar).
- Geen bewijs dat overlevenden van m.Hodgkin meer agressieve tumoren zouden hebben dan algemene bevolking, dus er is geen reden om halfjaarlijks in plaats van jaarlijks te screenen zoals bij familiale belasting gebeurt.
- Het life-time risk in de algemene bevolking is ongeveer 10%.
- Behandelingsmogelijkheden borstkanker met radiotherapie: tegenstrijdig bewijs gebaseerd op weinig cases; de algemene aanbeveling is dat bestraling van de borst na en bestraling vanwege m.Hodgkin vermeden zou moeten worden (Wolden 2000).
- Borstdoses >50 Gy kunnen leiden tot fibrose van het borstweefsel, hetgeen de interpretatie van het mammografie ernstig bemoeilijkt
- Het merendeel van de patiënten die bestraald zijn voor m.Hodgkin heeft echter borstdoses lager dan 50 Gy gehad: onder controles van een borstkankerpatiënt-controleonderzoek in CCSS was het 90e percentiel van geschatte borstdosis 42 Gy met een maximum van 56 Gy); derhalve zal stralingsgerelateerde fibrose hoogstwaarschijnlijk geen of een beperkte rol spelen bij de interpretatie van het mammogram in deze groep overlevenden.
- Rol van echografie in huidige klinische praktijk is aanvullend, bij afwijking na palpatie en/of op mammogram en/of op MRI. Dit geldt zowel voor hoogrisicogroep familiale belasting als in algemene bevolking. Radiologen die betrokken zijn bij screening van hoogrisicogroep familiale belasting zien zelden patiënten jonger dan 30 jaar, behalve als er een palpabele afwijking is; de beoordeelbaarheid van het mammogram wordt in het verslag vermeld volgens één van de volgende 4 categorieën ACR Breast Density categories:
 - 0-25% breast glandular tissue
 - 25-50% breast glandular tissue
 - 50-75% breast glandular tissue
 - >75% breast glandular tissue

Voor screeningsadviezen van buitenlandse overheden of organisaties verwijzen wij naar Bijlage 3.

Bijlage 2: Definitie familieanamnese mammacarcinoom en screeningsadviezen bij familiale belasting (uit NABON-richtlijn Mammacarcinoom versie 1.1)

Tabel 1. Informatie nodig voor het afnemen van de familieanamnese

Voor het afnemen van de familie-anamnese is informatie over tenminste eerste- en tweedegraads verwanten in de paternale en maternale tak belangrijk. Zijn zij ooit voor kanker onder behandeling geweest? Indien dat het geval is, is de leeftijd van diagnose belangrijk en het type van de tumor.

Alle aangedane verwanten zijn aan dezelfde zijde van de familie en zijn familie van de adviesvrager.

Eerstegraads verwanten: vader, moeder, dochter, zoon, broer, zus.

Tweedegraads verwanten: grootouders, kleinkinderen, ooms en tantes, kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzusters.

Derdegraads verwanten: overgrootouders, achterkleinkinderen, oud-oom en oud-tante, neven en nichten (kinderen van ooms en tantes).

Wees alert op combinatie mammacarcinoom in familie en Joodse voorouders. Vrouwen met Joodse voorouders hebben een 5-10 maal grotere kans om draagster van een BRCA1/2 mutatie te zijn.

Indicaties voor screening buiten het BOB

Vrouwen met een leeftijd tussen 40 en 50 jaar, zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, komen voor screening buiten het BOB in aanmerking indien zij voldoen aan tenminste één van de kenmerken uit tabel 2.

Tabel 2. Indicaties voor screening buiten het BOB voor vrouwen, met een leeftijd tussen 40 en 50 jaar, zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. Het lifetime risico is in deze situaties tenminste 20%.

Mammacarcinoom bij vrouwen in familie:

- Eén eerste- en één tweedegraads verwant met gemiddelde leeftijd van diagnose voor het 50^e jaar.
- Twee eerstegraads verwanten.
- Drie of meer eerste- of tweedegraads verwanten met mammacarcinoom, ongeacht de leeftijd.

Bilateraal of multifocaal mammacarcinoom:

- Bij eerstegraads verwant, waarvan eerste tumor voor het 50^e jaar is vastgesteld.

Mamma- en ovariumcarcinoom:

- Eén eerste- of tweedegraads verwant met ovariumcarcinoom ongeacht de leeftijd en één eerste- of tweedegraadsverwant met mammacarcinoom ongeacht de leeftijd (waarvan tenminste één eerstegraads).

Tabel 3. Verwijzing naar een afdeling Klinische Genetica kan in overweging gegeven worden aan de vrouw indien één van de volgende situaties aanwezig is in de familie van de vrouw.

- Mammacarcinoom bij één eerstegraads verwant onder het 35^e jaar.

Voor de risicofactoren bij het ontstaan van mammacarcinoom met een RR tussen 2 en 4 wordt nu screening voorafgaand aan het BOB aangeboden bij een matig of sterk belaste familieanamnese. Voor aanvullende informatie zie ook 1.3.2.

Tabel 4: Hoe te screenen?

De bovenstaande overwegingen leiden tot de volgende controleschema's voor vrouwen zonder mammacarcinoom in de eigen anamnese maar met een verhoogd risico voor mammacarcinoom op basis van de familieanamnese. Dit risico kan zijn: matig verhoogd (RR 2-3), sterk verhoogd (3-4) en zeer sterk verhoogd op basis van een mutatie in het BRCA 1 of 2 gen (RR 6-8).

Screening bij een matig verhoogd risico (RR 2-3):

- Vanaf 40-50 jaar, jaarlijks mammografie aan te vragen door de huisarts.
- Vanaf 50-75 jaar deelname aan het BOB.

Screening bij sterk verhoogd risico (RR 3-4):

- Vanaf 35-60 jaar, jaarlijks mammografie en klinisch borstonderzoek uit te voeren door specialist op dit terrein.
- Vanaf 60-75 jaar deelname aan het BOB.

Screening bij BRCA1 of 2 mutatie draagsters of zij die hier een 50% kans voor hebben (RR 6-8):

- Controles uit te voeren door polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met multidisciplinair team.
- Vanaf 25-60 jaar jaarlijks MRI
- Vanaf 30-60 jaar jaarlijks mammografie
- Vanaf 25-60 jaar jaarlijks klinisch borstonderzoek
- Vanaf 60-75 jaar deelname aan het BOB.
- Na preventieve chirurgie geen indicatie voor controle.

Screening na het 75^e levensjaar wordt niet geadviseerd.

Voor de risicofactoren bij het ontstaan van mammacarcinoom met een relatief risico tussen 2 en 4 wordt tot op heden screening buiten het bevolkingsonderzoek aangeboden bij een matig belaste familieanamnese. De grens voor screening buiten het bevolkingsonderzoek in verband met een belaste familieanamnese is dus een RR van 2, dit is ongeveer vergelijkbaar met een LTR van 20%.

Matig familiale belasting

Volgens de nieuwe inzichten is een acceptabele startleeftijd voor screening buiten het BOB van asymptotische vrouwen met een matig belaste familieanamnese (RR 2-3), zonder aangetoonde genmutatie niet meer 35 jaar, maar 40 jaar.

Sterk familiale belasting

Voor asymptotische vrouwen met een sterk familiale belasting, maar geen genmutatie draagster (RR 3-4) blijft de startleeftijd voor screening buiten het BOB 35 jaar.

Zeer sterk familiale belasting, maar geen aangetoonde mutatie

Indien er op basis van optreden van mammacarcinoom op zeer jonge leeftijd in de familie een overweging is om tussen 25 en 40 jaar reeds te starten met screening, wordt geadviseerd dit op vergelijkbare wijze te verrichten als bij genmutatie draagsters, dus geen mammografie voor het 30e jaar.

Bijlage 3. Screeningsadviezen voor borstkanker van andere organisaties

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET), Ver Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Klinische Oncogenetica:

Periodiek onderzoek mammae

- Vrouwen met een mutatie in BRCA1 of BRCA2.
- Niet-geteste vrouwen uit families met een BRCA1- of BRCA2-mutatie (d.w.z. vrouwen met een 50% risico op dragerschap).
- Maandelijks borstzelfonderzoek.
- Vanaf ca. 25 jaar: halfjaarlijks borstonderzoek door specialist en jaarlijks MRI, en vanaf 30 jaar jaarlijks MRI en mammografie.
- Geen consensus over de eindleeftijd van het periodieke onderzoek; boven de 60 jaar zou mogelijk het bevolkingsonderzoek op mammacarcinoom volstaan.

Algemeen

- De mogelijke risicoverhoging voor mammacarcinoom door pilgebruik ligt rond een factor 1,5. Hiertegenover staat een veel grotere reductie van de kans op ovariumcarcinoom. Hoewel er voor gezonde vrouwen uit mammacarcinoomfamilies vooralsnog geen contra-indicatie bestaat voor het gebruik van orale anticonceptiva, zou een niet-systemische vorm van anticonceptie overwogen kunnen worden.
- Hormonale anticonceptie kan overwogen worden indien de vrouw geen mammacarcinoom in de voorgeschiedenis heeft.
- Besluitvorming beleid en follow-up mutatiedraagsters bij voorkeur in multidisciplinair verband (polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren).

UKCCSG guidelines

All post pubertal female patients

- Patient education re awareness of breast cancer.
- Regular clinical breast examination by appropriate health care professional.
- Regular breast self examination.

Chest wall radiation or hereditary breast cancer families or Li Fraumeni syndrome

- Clinical breast examination by appropriate health care professional regularly at Long Term Follow Up clinic once patient >10 years from cancer treatment and >25 years age.
- Discuss with local Breast Cancer service re imaging (but at present imaging techniques are unreliable in patients <45 years age).
- Discuss referral to Cancer Genetics clinic in patients with cancer predisposition syndromes NB Chest wall radiotherapy may compromise lactation.

*DH DIRECTIVE 11/03**: Recommended imaging surveillance for high risk females (those treated with mediastinal radiotherapy in childhood [<17 years age]):

Surveillance should start at 25 years of age.

Age recommended surveillance

- <25 years No imaging.
- 25 - 29 years Annual MRI, but if contraindications to MRI, Annual Ultrasound (Mammography is not recommended for this age group).
- 30-50 years Baseline 2 view mammogram.

Women should then be divided into two groups

1. Predominantly Fatty Breast Tissue → Annual 2 view Mammography Annual.

2. Dense Breast Tissue → 2 view Mammography plus MRI unless:

* there are contraindications to MRI

* patient cannot tolerate MRI

* patient chooses not to have MRI

In any of the above cases patients should be offered annual mammography plus ultrasound.

If breast tissue becomes predominantly fatty prior to the age of 50 years the patient should move into group 1., ie. annual 2 view mammography only.

>50 years Three yearly 2 view mammography within the NHS Breast Cancer Screening Programme (NHSBCS).

4. COG guidelines

Breast cancer risk group

Chest radiation with potential impact to the breast including ≥ 20 Gy to the following fields: Mantle, mini-mantle, mediastinal, chest (thorax), axilla; There is a deficiency in the literature regarding whether or not TBI is a risk factor for the development of breast cancer. Monitoring of patients who received TBI should be determined on an individual basis.

Physical

Breast exam: yearly beginning at puberty until age 25, then every six months.

Screening

Mammogram beginning 8 years after radiation or at age 25, whichever occurs last.

Info: Mammography is currently limited in its ability to evaluate the premenopausal breast; the role of MRI is evolving for screening of other populations at high risk for breast cancer (e.g. premenopausal known or likely carriers of gene mutation of known penetrance).

Teach breast self-exam and counsel to perform monthly beginning at puberty.

Surgical consultation for diagnostic procedure in patients with breast mass or suspicious radiographic finding. Decisions regarding the use of HRT should be based on current literature and should take into consideration the risk/benefit ratio for individual patients.

Bijlage 4: Genetische syndromen die predisponeren voor tumoren op de kinderleeftijd en secundaire maligniteiten

Syndroom Incidentie*	Chromo- soom Gen	Kinderleeftijd	Secundaire maligniteit	Incidentie SMN <i>Risicofactor</i>
Hereditair retinoblastoom → 1:42.500.	13q14 <i>RB1</i>	Retinoblastoom Pineoblastoom Wekedelensarcoom Osteosarcoom	Wekedelensarcoom Osteosarcoom Leukemie Blaas/prostaat/maag/borstkanker Melanoom Corpus uteri, leiomyosarcoom Colon	15% bij 20 jaar oud 18% bij 35 jaar oud <i>Bestraling</i>
Li Fraumeni	17p31.1 <i>p53</i>	Wekedelensarcoom Zelden acute leukemie	Adrenocortical carc Wekedelensarcoom Borstkanker Glioma Lymfoom Coloncarcinoom Osteosarcoom Ovariumcarcinoom Longcarcinoom	Overall 150 x ♂ 1075 x ♀ 50% bij 30 jaar oud 90% bij 70 jaar oud <i>Bestralingsveld Vrouwelijk geslacht</i>
Neurofibromatosis I	17q11.2 <i>NF1</i>	Glioom Leukemie Melanoom	Glioom Fibroom/fibrosarcoom Leukemie	10-15 %
Neurofibromatosis II 1:35.000	22q12.2	Acousticus neurinoom	Glioom	
Adeno Poliposis Coli 1: 6000-13000	5q21-q22 <i>APC</i>	Medulloblastoom Hepatoblastoom	Maagcarcinoom Adenocarcinoom colon Medulloblastoom/ Glioblastoom	
Fanconisyndroom Heterozygoot 1:300-600	A 16q24.3 B - C 9q22.3 D 3p26-p22 E – <i>FANC</i> A-G	Leukemie ANLL Medulloblastoom Hepatocellulair carc	Leukemie ANLL MDS Medulloblastoom Plaveiselcel-carcinoom Solide tumor Hepatocellulair carc	37% bij 30 jaar oud 50% bij 45 jaar oud 75% bij 45 jaar oud <i>Anabole steroïden Beenmergtransplantatie</i>
Ataxia telangiectasia 1 : 30.000-100.000	11q22.3 <i>ATM</i>	NHL & Hodgkin Leukemie	NHL & Hodgkin Leukemie Hersentumor Baarmoederkanker Basal cell carcinoom Maag carcinoom	30% met 15% mortaliteit <i>70 x igv IgA deficiëntie</i>
Bloom	15q26.1 <i>RECQL3</i>	NHL & Hodgkin Leukemie	NHL & Hodgkin Leukemie	100% bij 50 jaar oud

			Adenocarcinoom Larynxcarcinoom Longcarcinoom Huidkanker Borstkanker	
Familial atyp multiple mole melanoma FAMMM 1 :200.000	9p21 CMM 2 / INK 4	Melanoom (median 34 jaar oud)	Melanoom Pancreascarcinoom Astrocytoom	70% 15-20% rare
Wilms bilateraal 1 : 10.000	WT1 11p13 WT2 11p15.5 WT3	Nefroblastoom (WT2: Beckwith Wiedeman Syndrome)	Hepatocellulair carc m. Hodgkin Basaal cel carcinoom	5% bij 20 jaar 10% bij 30 jaar <i>Bestraling</i>

Referenties: Marsh & Zori 2002, Alter 2003, Lindor & Greene 1998, Moll et al. 2006, Stg Opsporing Erfelijke Tumoren 2005, Diezi 2004, Wu 2006, Nichols 2001.

* NB Het incidentiecijfer heeft betrekking op het syndroom; deze zijn echter niet direct vergelijkbaar wat betreft het voorkomen van deze syndromen in een cohort van 5-jaarsoverlevenden van kinderkanker om twee redenen: (1) de kans op het optreden van een kindertumor verschilt sterk per syndroom (met hereditair Rb als bovenste grens, nl. 100%) en (2) familiair belaste patiënten met kinderkanker kunnen bij sommige syndromen minder goed behandeld worden met cytostatica en/of radiotherapie c.q. hebben veel meer bijwerkingen waardoor de kans om 5-jaarsoverlever te worden aanzienlijk lager kan zijn dan bij niet-familiair belaste patiënten met een kindertumor.

Referenties

- Aiello EJ, Buist DS, White E, et al. Rate of breast cancer diagnoses among postmenopausal women with self-reported breast symptoms. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:408-415.
- Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-440.
- Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006; 20:3361-3366.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-1130. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2003;73:709.
- Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297:953-961.
- Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1151-1159.
- Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 1999;282:1270-1280.
- Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:476-483.
- Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, et al. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998;5:81-87.
- Beir VII: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Academies, Washington DC, 2006. <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=030909156X>.
- Belt-Dusebout AW van den, Aleman BM, Besseling G, de Bruin ML, Hauptmann M, van 't Veer MB, de Wit R, Rbot JG, Noordijk EM, Kerst JM, Gietema JA, van Leeuwen FE. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy *Int J Rad Onc Biol Physics* (In press).
- Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology* 2006 Nov;241(2):355-365.
- Bhatia S. (2004) Epidemiology In: Wallace H and Green D (eds): Late effects of childhood cancer. Arnold, London pp 57-67.
- Bhatia S, et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002;99:4257-4264.
- Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4386-4394.
- Bhatti, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in the U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer* 2008;122:177-182.
- Black WC, Baron JA. CT screening for lung cancer. Spiraling into confusion? *JAMA* 2007;297:995-997.
- Boice JD Jr, Blettner M, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79:1295-311.
- Broeks, et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study *Breast Cancer Research* 2007;9:R26.
- Bruin ML de, Sparidans J, van 't Veer MB, Noordijk EM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27:4239-46.

- Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Bakker PJ, et al. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:351-362.
- Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, Shim YM, Baek CH, et al. Improved detection of second primary cancer using integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and compute tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 2005;23:7654-7659.
- Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examinaon or clinical examination for earlybdrtection of breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews* 2003, issue 2.Art.No.:CD003373.
DOI:10.1002/14651858.CD003373
- COG guidelines, <http://www.survivorshipguidelines.org>.
- Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood* 2005;105:3802-3811.
- Das P, Ng AK, Stevenson MA, et al. Clinical course of thoracic cancers in Hodgkin's disease survivors. *Ann Oncol* 2005;16:793-797.
- Das P, Ng AK, Earle CC, et al. Computed tomography screening for lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol* 2006;17:785-793.
- Deffebach ME, Humphrey L. Screening for lung cancer. Up to date, 2007; accessed February 15, 2007. http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=lung_ca/12552&view=print.
- Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 2003 Mar 15;21(6):1074-1081.
- Diezi M, Malkin D Genetic susceptibility and familial cancer syndromes. In: Wallace H, Green D.(eds) *Late effects of childhood cancer*, Arnold 2004. pp 70-82, 2004.
- Diller L, Medeiros Nancarrow C, et al. Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study.*J Clin Oncol* 2002;20:2085-2091.
- Eden K, Mahon S, Helfand M. Screening High Risk Populations for thyroid Cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:583-591.
- Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;338:1089-1096.
- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, et al. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005;293:1245-1256.
- Feigin KN, Keating DM, Telford PM ,et al. Clinical breast examination in a comprehensive breast cancer screening program: contribution and cost.*Radiology* 2006;240:650-655.
- Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, et al. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands.*Br J Cancer* 2004;91:861-867.
- Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2006;118:2020-2025.
- Friedman DL, Rovo A, Leisenring W, et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party.*Blood* 2008;111:939-944.
- Fry et al. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report. *Cancer* 1999;86:1867-1876.
- Gezondheidsraad: het nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Den Haag: Gezondheidsraad 2002; publicatienummer 2002/03.
- Greenwald P, et al. Estaimted effect of breast self-examination and routine physician examination on breast cancer mortality. *N Engl J Med* 1978;299:271-273.
- Groenewoud JH, Otten JD, Fracheboud J, et al. Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammography screening in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:211-218.
- Harvey, et al. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. *CMAJ* 1997;157:1205-1212.
- Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS ,et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270-278.

- Henderson TO, Whitton J, Stovall M, et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:300-308.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
- Hieb A, Ogle SK, Meadows AT. (2005) Second malignancies following treatment for childhood cancer. In: Schwartz CL, WL Hobbie, LS Contine, KS Ruccione (eds) *Survivors of childhood and adolescent cancer, a multidisciplinary approach*, Springer, New York pp 283-294.
- Hill DA, et al. Medical radiation, family history of breast cancer, and benign breast disease in relation to breast cancer risk in young women. *Cancer Causes Control* 2002;13:711-718.
- Hill DA, et al. Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma. Modification by other risk factors. *Blood* 2005;106:3358-3365.
- Humphrey LL, et al. Breast cancer screening: a summary of evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2002;137:347-360.
- Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, U.S. Preventive Services Task Force. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:740-753.
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-1771. Erratum in: *N Engl J Med* 2008;358:1862; *N Engl J Med* 2008;358:1875; *N Engl J Med* 2008;359:877.
- Inskip PD, Ries LAG, Cohen RJ, et al. New malignancies following childhood cancer. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E et al. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006. <http://seer.cancer.gov/publications/mpmono/>.
- Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:568-573.
- Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA et al. on dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*.2009 27:3901-7.
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators (IELCAP), Henschke CI, Yankelevitz DF, et al.. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006 Oct 26;355(17):1763-1771.
- Jenkinson HC, Hawkins MM, Stiller CA, et al. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer* 2004;91:1905-1910.
- Kaldor JM, et al. Bladder tumours following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 1995.
- Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1990;322:7-13.
- Kavanagh AM, Giles GG, Mitchell H, Cawson JN. The sensitivity, specificity, and positive predictive value of screening mammography and symptomatic status. *J Med Screen* 2000;7:105-110.
- Kempen-Harteveld ML van, Struikmans H., Kal HB, van der Tweel I, et al. Cataract-free interval and severity of cataract after total body irradiation and bone marrow transplantation: influence of treatment parameters. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48: 807-15.
- Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004;141:590-597.
- Kleinerman RA, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23:2272-2279.
- Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:24-31.
- Koning HJ de. Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials. *Ann Oncol* 2003;8:1185-1189.
- Koning HJ de, Boer R, Warmerdam PG, et al. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1217-1223.

- Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003373.
- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-37.
- Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:109-119.
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-8476.
- Land CE, Saku T, Hayashi Y, et al. Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk. *Radiat Res* 1996 Jul;146(1):28-36. Erratum in: *Radiat Res* 1996 Sep;146(3):356.
- Latz D, Alfrink M, Nassar N, Beyerle C. Breast cancer in a male patient after treatment of acute lymphoblastic leukemia including total body irradiation and bone marrow transplantation. *Onkologie* 2004 Oct;27(5):477-479.
- Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-1778.
- Leeuwen FE van, Klokman WJ, van 't Veer MB, Hagenbeek A, Kroel ADG, Vetter UAO, Schaapveld M, van Heerde P, Burgers JMV, Somers R, Aleman BMP. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18:487-497.
- Leeuwen FE van, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van 't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BMP, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS. Roles of Radiation Dose, Chemotherapy, and Hormonal Factors in Breast Cancer Following Hodgkin's Disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(13):971-980.
- Leeuwen FE van, Swerdlow AJ, Travis LB. Second cancers after treatment of Hodgkin lymphoma. In: Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM (Eds.). *Hodgkin Lymphoma*, second edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;347-370.
- Lindor NM, Green MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial cancer program. *J. Natl Cancer Inst* 1998;90(14):1039-1071.
- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;(38):1-93.
- Long ZB, Oeffinger KC, Brooks SL, et al. Incidence and clinical relevance of abnormal complete blood counts in long-term survivors of childhood cancer. *Cancer* 2006;106:1634-1640.
- Lorigan P, Radford J, Howell A, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:773-779.
- Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Basso SM, Favia G, D'Amico DF. Breast complaints and risk of breast cancer. Population-based study of 2,879 self-selected women and long-term follow-up. *Biomed Pharmacother* 2002 Mar;56(2):88-92.
- Mackenzie EJ, Mortimer RH. Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med J Aust* 2004 Mar 1;180(5):242-247.
- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008 July;18(7):1307-1318.
- Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003;58:784-789.
- MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *Lancet* 2005;365:1769-1778.
- Marsh DJ, Zori RT. Genetic insights into familial cancers, update and recent discoveries. *Cancer Letter* 2002;(181):125-164.

- McGregor DH, Land CE, Choi C, et al. Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-69. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:799-811.
- McKenzie E, et al. Thyroid nodules and thyroid cancer. *MJA practice essentials* 2004;242-247.
- Mellemkjaer et al. Risk for contralateral breast cancer among carriers of the CHEK2*1100delC mutation in the WECARE Study. *Br J Cancer* 2008;98:728-733.
- Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 2004 May 20;110:87-93.
- Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood* 2003 Mar 1;101(5):2015-2023.
- Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002 Sep 3;137(5 Part 1):305-312.
- Millikan, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, medical exposure to ionizing radiation and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2005;14:2326-2334.
- Moll AC, et al. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: a register-based follow-up study, 1945-1994. *Int J Cancer* 1996;67:515-519.
- Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AYN, Leeuwen FE van, Giaccone G. Tweede primaire tumoren bij patiënten met een erfelijk retinoblastoom. *NTvOncologie* 2006;3:144-150.
- Moss S. Should women under 50 be screened for breast cancer? *Br J Cancer* 2004;91:413-417.
- Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-2060.
- NABON-richtlijn Mammacarcinoom Versie 1.1 (<http://www.oncoline.nl>). Datum Goedkeuring: 2008-09-01, Verantwoording: NABON, Versie: 1.1, Type: Landelijke richtlijn).
- National Academies of Sciences.: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation BEIR VII Phase 2 2005 <http://www.nap.edu/books/030909156X/html>.
- Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second Malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:618-629.
- Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al.. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1528-1537.
- Ng AK, Bernardo MV, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002;100:1989-1996.
- Nichols KE, Malkin D, Gaber JE, Fraumeni JF Jr, Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:83-87.
- Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-978. Erratum in: *Lancet* 1993;342:1372.
- Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, et al. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:428-432.
- Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ* 1993;307:1030-1036.
- Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.
- Peer PG, Holland R, Hendriks JH, Mravunac M, Verbeek AL. Age-specific effectiveness of the Nijmegen population-based breast cancer screening program: assessment of early indicators of screening effectiveness. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:436-441.
- Penn I. Lymphoproliferative diseases in disorders of the immune system. *Cancer Detect Prev*. 1990;14:415-22

- Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, Neglia JP, Hammond S, Stovall M, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2005;23:3733-3741.
- Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. *Int J Cancer* 2006;118:149-154.
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002;158:220-235. Erratum in: *Radiat Res* 2002;158:666.
- Preston DL, Ron E, Yonehara S, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002b;94:1555-1563.
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;160(4):381-407.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007;168(1):1-74.
- Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1991;325:1682-7.
- Rajaraman P, Bhatti P, Doody MM, et al. Nucleotide excision repair polymorphisms may modify ionizing radiation-related breast cancer risk in US radiologic technologists. *Int J Cancer* 2008;123:2713-2716.
- Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999 Jul 3;354(9172):34-39.
- Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K, Kasagi F. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950 – 2000. *Radiat Res* 2009;172(3):368-382.
- Ron E, Modan B, Boice JD Jr, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319(16):1033-1039.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-277.
- Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):603-605.
- Ronckers CM, Land CE, Neglia JP, et al. Breast cancer (letter). *Lancet* 2005;366:1605-1606.
- Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7:21-32.
- Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiat Res* 2006;166:618-628.
- Ronckers CM, et al. Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2008;17:605-613.
- Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, et al. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4798-4804.
- Shore RE, et al. Synergism between radiation and other risk factors for breast cancer. *Prev Med* 1980;9:815–820.
- Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005;365:2014-2023.
- Sigurdson AJ, et al. Polymorphisms in apoptosis- and proliferation-related genes, ionizing radiation exposure, and risk of breast cancer among U.S. Radiologic Technologists. *CEBP* 2007;16:2000-2007.
- Smith RA. Breast self examination. Do we really know what we think we know? (Commentary). *BMJ* 2003;3:168-169.
- Smith RA, et al. ACS guidelines for breast cancer screening: Update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:141-169.
- Socié G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:348-357.

- Stichting Opsporing erfelijke tumoren, Ver Klin Gen Nederland & Werkgroep Klin Oncogenetica 3e druk. Erfelijke tumoren: richtlijnen voor diagnostiek en preventie erfelijke tumoren 2005 * (deze landelijke strategie bevat GEEN richtlijnen voor bijv RB, NF, Fanconi).
- Stovall, et al. Dose to the Contralateral Breast from Radiotherapy and Risk of Second Primary Breast Cancer in the WECARE Study. Epub. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; Nov 15;72(4):1021-30. Epub 2008 Jun 14.
- Swenson, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology 2005;235:259-265.
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. J Natl Cancer Inst 2002;94:1445-1457.
- Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. Breast Cancer Res Treat 2000 Sep;63(1):53-60.
- Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst 1995;87:524-530.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 2002;94:182-192.
- Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. JAMA. 2003;290:465-475. Erratum in: JAMA. 2003;290(10):1318.
- Travis LB, Hodgson D, Allen J, van Leeuwen FE. Second cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: principles and practice of oncology (ed 8). Philadelphia, PA: Lippincott 2008;(2)2718-2742.
- Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. N Engl J Med 1987;317:588-593.
- Tucker MA, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. Cancer Res 1991;51:2885-2888.
- Tucker MA, et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. J Natl Cancer Inst 1987;78:459-464.
- UK trial for early detection of breast cancer. Lancet 1999 Jun 5;353(9168):1909-1914.
- Vathaire F de, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. Arch Intern Med 1999;159:2713-2719.
- Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2000 Feb;18(4):765-772.
- Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004;292:1317-1325.
- Warner E, Causer PA. MRI surveillance for hereditary breast-cancer risk (editorial). Lancet 2005;365:1747-1749.
- Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. Breast J 2003;9:S86-89.
- Wiel JCM van der, Wang Y, Xu DM, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT Eur Radiol 2007 Jun;17(6):1474-1482.
- Wu C, Shete S, Amos DI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni Syndrome. Cancer Res 2006;66:8287-8292.
- Yasui Y, Liu Y, Neglia JP, Friedman DL, Bhatia S, Meadows AT, Diller LR, Mertens AC, Whitton J, Robison LL. A methodological issue in the analysis of second-primary cancer incidence in long-term survivors of childhood cancers. Am J Epidemiol 2003 Dec 1;158(11):1108-1113.

Bijlagen Hart

Twée uitgewerkte vraagstellingen Hart

1. Wat is de prognostische waarde van een verminderde ejectiefractie of verkortingsfractie van het hart (asymptomatisch hartfalen) op het optreden van later klinisch (symptomatisch) hartfalen of overlijden?
2. Wat is de effectiviteit van interventies (ACE-remmers, bètablokkers) bij patiënten met asymptomatisch hartfalen op het optreden van later klinisch (symptomatisch) hartfalen en mortaliteit?

Drs. E. Sieswerda, dr. L. Kremer (februari 2009)

Uitgangsvragen

De patiëntenpopulatie betreft niet in het bijzonder de patiënten die cardiotoxische therapie gehad hebben maar alle asymptomatische patiënten bij wie een verminderde hartfunctie is geconstateerd in de vorm van een verlaagde ejectiefractie of verkortingsfractie. De uitkomstmaten zijn het optreden van klinisch (symptomatisch) hartfalen en mortaliteit.

Ter beantwoording van deze vragen is eerst gekeken naar bestaande richtlijnen over diagnostiek en behandeling van hartfalen.

Bestaande richtlijnen over hartfalen

De CBO-richtlijn Chronisch Hartfalen (2002) is doorgenomen en er is gezocht in de database van de US National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) met het trefwoord heart failure (november 2007). Dit leverde vier mogelijk relevante richtlijnen op.

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005) – European Society of Cardiology
2. HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline – Heart Failure Society of America
3. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult
4. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology (2005)

De richtlijnen zijn alle tot stand gekomen met behulp van een systematisch literatuuroverzicht en overzicht van gepubliceerde meta-analyses. De verdere details van de zoekstrategie naar relevante literatuur worden niet beschreven. Definitieve aanbevelingen werden opgesteld op basis van consensus van klinische experts in het vakgebied. De richtlijnen verwijzen per onderwerp naar studies die de aanbevelingen onderbouwen. Alle vier richtlijnen geven aan wat het niveau van wetenschappelijk bewijs en de aanbevelingen zijn.

We bespreken per uitgangsvraag de aanbevelingen zoals beschreven in de genoemde richtlijnen. De richtlijnen zijn daarnaast doorgenomen op verwijzingen naar studies die de uitgangsvragen beantwoorden. Daarnaast zijn er voor de eerste vraag zogenaamde landmarkpapers doorgenomen: belangrijke studies waarvan bij de auteurs van de richtlijn van tevoren bekend was dat deze relevante informatie bevatten. Ten slotte zijn voor beide uitgangsvragen nog aanvullende literatuurzoekacties naar systematische reviews en relevante studies gedaan. Alle relevante studies uit richtlijnen, landmarkpapers, systematische reviews en uit de literatuurzoekacties evenals hun uitkomsten worden apart besproken en zijn opgenomen in de overzichtstabel.

Vraagstelling 1

Wat is de prognostische waarde van een verminderde ejectiefractie of verkortingsfractie van het hart op later klinisch hartfalen of overlijden?

Aanbevelingen richtlijnen

De CBO-richtlijn concludeert dat ondanks beperkingen op het gebied van beoordeelbaarheid, reproduceerbaarheid en invloed van (patho)fysiologische invloeden op uitkomsten, (Doppler-) echocardiografie de 'gouden standaard' is om linker ventrikel systolische disfunctie vast te stellen. Ten aanzien van de prognose stellen zij daarbij dat de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) een bruikbare en de meest onderzochte prognostische maat is: hoe lager de LVEF, des te slechter de prognose. Hierbij geven ze niet aan of dit ook voor asymptomatische patiënten geldt. Er wordt niet ingegaan op de prognostische waarde van FS. Wel concluderen ze uit een studie dat wanneer de linker ventrikel globaal rond gedilateerd is, de FS een redelijke schatting van de LV-systolische functie geeft.

De ESC-richtlijn uit 2005 bespreekt de moeilijkheid van het schatten van de prognose bij hartfalen. Zowel de etiologie, comorbiditeit, variabiliteit in progressie en uitkomst (plotselinge hartdood versus progressief hartfalen) als de effectiviteit van een behandeling beïnvloedt de prognose. Wel schrijven ze dat diverse studies duidelijk aangetoond hebben dat bij asymptomatische patiënten met een systolische disfunctie, de EF een belangrijke en sterk prognostische marker is voor het ontwikkelen van klinisch hartfalen en overlijden (zie verder en evidencetabel voor beschrijving van deze studies).

De HFSA-richtlijn gaat in op de prognose van patiënten met asymptomatisch linker ventrikel disfunctie (ALVD), gedefinieerd als een LVEF < 50% waarbij er geen symptomen of tekenen van klinisch hartfalen zijn. Ze concluderen dat de jaarlijkse mortaliteit bij deze patiënten 5% is (5 tot 8 maal zo groot ten opzichte van de normale populatie van die leeftijd). Uit de late evaluatie van patiënten uit de SOLVD preventie trial concluderen ze verder dat er bij patiënten met (onbehandelde) ALVD een jaarlijks risico van 10% is voor het ontwikkelen van klinisch hartfalen, waarbij 8% jaarlijks overlijdt of opgenomen wordt voor hartfalen.

De ACC/AHA noemt kort dat de prognose verslechtert naarmate de LVEF lager is.

De laatste richtlijn over aanbevelingen bij echocardiografie bespreekt alleen de beperkingen van het voorspellen van de prognose op basis van een specifieke variabele. Ze noemen hierbij het risico op verschillende uitkomsten (bijvoorbeeld overlijden versus het optreden van cardiovasculaire morbiditeit) en het feit dat de meeste onderzoeken naar de voorspellende waarde van een variabele gedaan zijn in specifieke populaties (bijvoorbeeld patiënten met een MI in de voorgeschiedenis) en niet in de algemene populatie. Ze gaan verder niet in op de voorspellende waarde van EF of FS.

In het aanvullend literatuuronderzoek naar systematische reviews (zie verder) werden nog twee nieuwe richtlijnen gevonden. Deze refereerden niet aan specifieke studies die de uitgangsvraag kunnen beantwoorden.

Bespreking 'landmarkpapers'

Voorafgaande aan het schrijven van deze richtlijn waren bij de auteurs twee 'landmarkpapers' bekend die relevante informatie bevatten voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. Beide studies zijn van Wang et al. De eerste betreft een systematische review over het vóórkomen van asymptomatische linker ventrikel disfunctie (Wang 2003a). Deze systematische review werd net als de richtlijnen doorgenomen op relevante studies, die hier besproken zullen worden. De tweede landmarkpaper is een studie in het prospectief gevolgd cohort van de Framingham-studie (Wang 2003b).

In deze laatstgenoemde studie werd een echocardiogram verricht bij 4257 mannen en vrouwen tussen de 40 en 95 jaar, die nooit eerder gediagnosticeerd waren met klinisch hartfalen. 129 van deze personen had asymptomatische linker ventrikel dysfunctie (ALVD), gedefinieerd als een LVEF lager dan 50%. Gedurende 12 jaar was er een continue surveillance op het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen en ziektes, waarna gekeken werd naar het optreden van klinisch hartfalen en sterfte in de groep met ALVD versus de groep zonder ALVD. Ook werd er gekeken naar de invloed van de mate van ALVD op de uitkomsten (milde ALVD: EF 40-50%, matig ernstige ALVD: EF <40%). Zowel het ruwe incidentiecijfer van het optreden van klinisch hartfalen of sterfte, als de aan leeftijd en geslacht aangepaste hazard ratio, als de aan multipele risicofactoren (inclusief behandeling) aangepaste multivariate modellen lieten een significant verhoogd risico zien op het ontwikkelen van hartfalen en sterfte bij de personen met ALVD versus de personen zonder. Dit gold zowel voor patiënten met een MI of kleplijden in de voorgeschiedenis als de patiënten zonder. Bovendien was de ernst van de ALVD geassocieerd met een hoger risico op CHF en mortaliteit. De auteurs concluderen dan ook dat personen in de algemene populatie met ALVD een hoog risico hebben op het optreden van klinisch hartfalen of sterfte, zelfs als er slechts een mild afwijkende ejection fractie bestaat.

De systematische review van Wang et al analyseerde studies over ALVD alvorens het bovengenoemde cohortonderzoek werd gepresenteerd. De auteurs beschrijven voor een groot deel patiënten met ALVD die gerandomiseerd werden naar de placebo-arm van diverse interventiestudies. In deze groep is er een hoge incidentie van het optreden van klinisch hartfalen of sterfte, maar ook een hoge incidentie van myocardinfarcten (zowel in de voorgeschiedenis als tijdens de follow-up van de studie). De auteurs vinden de uitkomsten van deze studies daarom niet geheel representatief voor andere patiëntengroepen, zoals groepen met een lage incidentie van MI of een milde systolische dysfunctie.

Eén van de studies waarnaar de review van Wang verwijst is de SOLVD Prevention trial. Dit was een gerandomiseerde dubbelblinde interventiestudie die het effect van een ACE-remmer in een grote groep grotendeels asymptomatische patiënten met een verminderde ejection fractie (EF <35%) heeft geëvalueerd. 33% van de patiënten was niet asymptomatisch en had klachten bij normale fysieke activiteiten (NYHA klasse II) en een groot deel van de patiënten had een ischemische oorzaak in de voorgeschiedenis (uit Exner, 1999). 2117 patiënten werden behandeld met placebo en gevolgd gedurende iets meer dan 3 jaar. De sterfte in deze groep was 15.8%. 30.2% ontwikkelde klinisch hartfalen en 38.6% kreeg één van beide uitkomstmaten. In een subgroepanalyse bleek dat deze uitkomstmaten gerelateerd waren aan de ernst van de afwijkende EF, waarbij patiënten met een EF < 28% een hogere incidentie van klinisch hartfalen en sterfte hadden vergeleken met patiënten met een EF tussen de 33 en 35%. TRACE is een andere gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudie, die beschreven werd in de review van Wang et al. Ook deze studie onderzocht het effect van een ACE-remmer, in dit geval bij patiënten die allen recent een myocardinfarct (MI) doorgemaakt hadden. 873 patiënten die de week voor randomisatie een MI hadden doorgemaakt en een EF <35% hadden werden behandeld met een placebo. 41% van deze patiënten werd geclassificeerd in NYHA klasse I en was dus volledig asymptomatisch. Er was ten minste 2 jaar klinische follow-up. De sterfte werd beschreven voor patiënten met een verschillende LVEF. Deze bedroeg 68% in de groep met een LVEF <25%, 54% bij patiënten met een LVEF 25-30% en 29% in de groep met een LVEF >30%.

In de systematische review van Wang et al wordt daarnaast verwezen naar twee prospectieve cohortstudies. Lauer et al hebben een (eerdere) studie in het Framingham-cohort beschreven, waarbij naar de voorspellende waarde van diverse echocardiografische parameters gekeken is, waaronder die van de verkortingsfractie (FS). 1493 mannen zonder hart- of vaatziekte en een beoordeelbaar echocardiogram werden gedurende iets meer dan 4 jaar gevolgd. Er werd een multivariate lineaire regressieanalyse van echocardiografische parameters verricht op het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen (inclusief sterfte). Het model werd daarbij aangepast voor cardiovasculaire risicofactoren en FS werd zowel lineair als bivariaat geanalyseerd. In deze analyse bleek dat FS een voorspeller van cardiovasculaire gebeurtenissen was. Een afname van FS met 4% kwam overeen met

een relatief risico van 1.42 (95% CI 1.12 – 1.81) op een cardiovasculaire uitkomst. Een FS \leq 30% gaf een relatief risico van 2.63 (95% CI 1.20 – 5.76) op de uitkomst. In de andere prospectieve studie (McDonagh et al) ondergingen 1653 van 2000 at random uitgenodigde deelnemers aan de zogenaamde MONICA-vragenlijst (leeftijd 25-74) een echocardiogram. Bij 1467 was het echocardiogram goed beoordeelbaar. De auteurs noemen dat van de 43 patiënten met systolische dysfunctie (gedefinieerd als LVEF \leq 30%) 49% asymptomatisch was. 273 patiënten hadden een LVEF \leq 40%. Mortaliteit door elke oorzaak werd gedurende 4 jaar follow-up vastgesteld. Mortaliteit bij de groep met LVEF \leq 40% was 9.8% versus 3.4% bij de groep met LVEF > 40%. Mortaliteit bij de groep met LVEF \leq 30% was 21% versus 4.1% bij de groep met LVEF >30%. In de groep met LVEF \leq 30% werd geen verschil gevonden in mortaliteit tussen patiënten met of zonder klinische symptomen.

Bespreking studies uit richtlijnen

In de richtlijnen werd naar een aantal studies verwezen, waaronder de reeds eerder genoemde SOLVD preventie trial. Jong et al onderzochten 11.2 jaar na randomisatie opnieuw de sterfte in de placebo-arm van patiënten die eerder deelgenomen hadden in SOLVD preventie trial. Deze patiënten hadden dus gedurende iets meer dan 3 jaar geen behandeling gekregen bij een LVEF <35%. De mortaliteit door alle oorzaken vanaf het begin van de trial was 73.6% voor de subgroep LVEF \leq 28% en 57% voor de groep met LVEF>28%. Lewis et al verrichtten een prospectieve cohortstudie (CARE trial) onder 3860 stabiele patiënten met een voorgeschiedenis van MI, een LVEF>25% en geen symptomen van hartfalen. Na een mediane follow-up van 5 jaar beschreven zij het optreden van de diagnose klinisch hartfalen en de totale sterfte. Zij analyseerden de voorspellende waarde van LVEF op deze uitkomsten in een multivariaat model inclusief cardiovasculaire risicofactoren. In dit model werden dus ook patiënten meegenomen met een normale LVEF. Op de uitkomst klinisch hartfalen bleek een afname van LVEF met 1% overeen te komen met een hazard ratio van 1.04 (95% CI 1.03 – 1.05). Op de gecombineerde uitkomst van klinisch hartfalen en mortaliteit kwam een afname van LVEF met 1% overeen met een hazard ratio van 1.03 (95% CI 1.02 – 1.04). Ook Gianuzzi et al verrichtten een prospectieve cohortstudie onder 508 achtereenvolgens geselecteerde patiënten van een hartfalen centrum. 73% van deze patiënten had een asymptomatische LV-dysfunctie, waarbij 94% leed aan coronaire hartziekten. Patiënten werden behandeld met diverse medicatie. Deze patiëntengroep werd vanaf het verrichten van een echocardiogram gedurende 6 tot 58 maanden vervolgd. In een multivariaat model met als uitkomst mortaliteit door alle oorzaken bleek dat patiënten met een LVEF \leq 25% een relatief risico op sterfte hadden van 1.85 (95% CI 1.6 – 2.9) in vergelijking met patiënten met een hogere LVEF. Daarnaast hadden overlevenden een significant hogere LVEF (28 \pm 5%) dan de niet-overlevenden (23 \pm 6%).

Aanvullend literatuuronderzoek

Het doel van het aanvullend literatuuronderzoek was het vinden van systematische reviews en/of meta-analyses die de uitgangsvraag beantwoorden en die na het uitkomen van bovengenoemde richtlijnen uitgevoerd zijn. We hebben hiervoor een zoekstrategie ontwikkeld voor Medline op basis van de trefwoorden 'cardiac dysfunction/heart failure' en 'Fractional Shortening/Ejection Fraction'. De complete zoekstrategie wordt beschreven in de bijlage. In verband met de beperkte tijd hebben we ons beperkt tot publicaties in het Engels. Er werd één relevante meta-analyse gevonden en 2 nieuwere richtlijnen die reeds eerder in dit document beschreven werden.

Yap et al verrichtten een meta-analyse van de placebo-arm van 4 gerandomiseerde interventiestudies (EMIAT, TRACE, de DIAMOND-MI studies). 2828 patiënten met een LVEF \leq 40%, een recent, gedocumenteerd MI en behandeld met placebo werden ten minste 24 maanden na een echocardiogram gevolgd. 33% van deze patiënten werd geclassificeerd volgens NYHA klasse 0 of I. Er werd onder andere gekeken naar de sterfte meer dan 45 dagen na het MI. De voorspellende waarde van LVEF op deze late sterfte werd geanalyseerd in een cox regressieanalyse, waarbij rekening gehouden werd met behandeling, studie-effecten en demografische factoren die geassocieerd waren met overleving. Elke 10% afname in LVEF (vanaf lager dan 40%) kwam overeen

met respectievelijk een 42%, 39% en 49% toename in mortaliteit door alle oorzaken, mortaliteit door ritmestoornissen en andere cardiale mortaliteit.

Conclusie diagnostiek/prognose

Niveau 1	Het is aangetoond dat volwassenen met een een lage EF of FS door andere oorzaken dan kinderkanker een hogere kans hebben op het ontwikkelen van later klinisch hartfalen of overlijden (Wang 2003, Lauer 1992, SOLVD Prevention 1992, Kober 1995, McDonagh 2001, Lewis 2003, Yap 2007 e.a.).
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen prospectieve studies gedaan die de voorspellende waarde van een verlaagde ejectiefractie (EF) of verkortingsfractie (FS) voor klinisch hartfalen hebben geëvalueerd bij overlevenden van kinderkanker behandeld met anthracycline of radiotherapie.

Overwegingen bij opstellen van de aanbevelingen

Er lijken geen prospectieve studies te zijn gedaan die de voorspellende waarde van een verlaagde ejectiefractie (EF) of verkortingsfractie (FS) voor klinisch hartfalen of sterfte hebben geëvalueerd bij overlevenden van kinderkanker behandeld met anthracycline of radiotherapie. Wel is het zo dat diverse cohortstudies bij overlevenden die op de kinderleeftijd behandeld zijn met anthracyclines een verslechtering van FS over de tijd aantonen. Bovendien heeft Wang aangetoond dat in de algemene populatie, met een lagere incidentie van myocardinfarcten, het risico op het ontwikkelen van klinisch hartfalen of overlijden verhoogd was in zowel de ALVD groep met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte of kleplijden als in de ALVD groep zonder een dergelijke voorgeschiedenis. Het lijkt daarom redelijk om aan te nemen dat progressie van asymptomatisch naar symptomatisch hartfalen ongeacht de etiologie voor een groot deel gebaseerd is op dezelfde pathofysiologie. In dat geval is het op basis van bovenstaande studies aannemelijk dat ook in de groep van overlevenden van kanker op de kinderleeftijd een verlaagde ejectiefractie of verkortingsfractie voorspellend is voor een verhoogd risico op het ontwikkelen van klinisch hartfalen of overlijden.

Evidence tabel Vraagstelling 1. Voorspellende waarde FS/EF

Auteur/ naam studie /jaar publicatie	Studieopzet	Patiënten	Diagnostiek en definitie cardiac dysfunction	Follow-up	Belangrijkste uitkomstmaat Statistische methoden	Resultaten	Opmerkingen
SOLVD 1992	Placebo-arm uit dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT	2117 patiënten behandeld met placebo van 4228 geïncludeerde patiënten met asymptomatisch LV dysfunctie patiënten uit SOLVD preventie trial: 67% NYHA 1, 10% idiopathische etiologie	Echocardiogram LVEF<35%	Gemiddeld 37.4 (min, max: 14.6-62) maanden	Mortaliteit door elke oorzaak Ontwikkelen van klinisch hartfalen (CHF) Overlijden of ontwikkelen van klinisch hartfalen Subgroepanalyse voor de verschillende EF waardes (geen 95% CI gegeven)	Mortaliteit door elke oorzaak: 15.8% Ontwikkelen van klinisch hartfalen: 30.2% Overlijden of ontwikkelen van klinisch hartfalen: 38.6% Subgroepanalyse: EF <0.28: mortaliteit 20.6% / CHF 38.7% EF 0.28 – 0.32: mortaliteit 13.6% / CHF 26.3% EF 0.33 – 0.35: mortaliteit 11.5% / CHF 22.9%	
SAVE 1992	Placebo-arm uit dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT	1116 patiënten behandeld met placebo van 2231 geïncludeerde patiënten met LVEF < 40%, geen □overt□ CHF en 3-16 dagen na een MI Patiënten uit SAVE-trial	LVEF<40%	Gemiddeld 42 maanden	Mortaliteit door elke oorzaak Ontwikkelen van ernstig klinisch hartfalen Opname voor klinisch hartfalen		Gebaseerd op abstract, andere uitkomsten niet uit abstract te halen. Full tekst artikel niet beschikbaar.
McDonagh et	Prospectieve	1653 van 2000 at	Echocardiogram,	4 jaar	Mortaliteit door elke	Mortaliteit door elke	

al. 2001	cohortstudie (sample uit MONICA - studie)	random geselecteerde deelnemers aan MONICA survey (leeftijd 25 – 74). 1467 met beoordeelbaar echocardiogram Patienten met LVSD: 49% asymptomatisch	Simpson's biplane methode LVEF ≤ 30% LVEF daarnaast ook linear geanalyseerd		oorzaak	oorzaak: Geen LVSD: 4.1% LVSD: 21% (onafhankelijk van symptomen: symptomatisch LVSD: 20%, asymptomatisch LVSD: 25%) LVEF = < 40% 9.8%, LVEF > 40% 3.4%	
Lauer et al. 1992	Prospectieve cohortstudie (Framingham)	1493 mannen zonder hart/vaatziekte en beoordeelbaar echocardiogram	Echocardiogram: Fractional shortening (FS) ≤ 30%	Gemiddeld 4.15 jaar (range niet gegeven)	Multivariate lineaire regressieanalyse van echocardiografische parameters op cardiovasculaire events (incl. mortaliteit), aangepast voor cardiovasculaire risicofactoren (FS lineair en bivariaat geanalyseerd)	Multivariate lineaire regressieanalyse: LVESD en LVFS voorspellers van events Een afname van FS met 4%: RR 1.42 (95% CI 1.12 – 1.81) FS ≤ 30%: RR 2.63 (95% CI 1.20 – 5.76)	
Sharpe et al. 1990							Full tekst artikel niet beschikbaar.
TRACE 1995	Placebo-arm uit dubbe blinde, placebo-gecontroleerde RCT	873 patiënten behandeld met placebo van 1749 geïncludeerde patiënten met MI in de vorige week en EF ≤ 35% (= wall motion index ≤ 35%) TRACE trial 41% NYHA I	Echocardiogram LVEF ≤ 35%	24 – 50 maanden	Mortaliteit door alle oorzaken van subgroepen binnen LVEF (Geen onderscheid symptomatische en asymptomatische patiënten)	Mortaliteit: LVEF < 25%: 68% LVEF 25-30%: 54% LVEF > 30%: 29%	
Wang et al. 2003	Prospectieve cohortstudie	Cohort van 4257 mannen en vrouwen 40-	Echocardiogram	12 jaar	Incidentiecijfer CHF en mortaliteit	IR CHF: LVEF < 50%: 5.9 per	Patiënten met ALVD: 49% MI

	(Framingham)	<p>95 jaar die deelnemen aan de Framingham cohortstudie</p> <p>Zij hadden geen CHF in voorgeschiedenis en een goed te beoordelen echocardiogram</p>	<p>Milde asymptomatische LV dysfunctie (ALVD): LVEF≤50% n=129</p> <p>Matig tot ernstige ALVD: LVEF <40%</p>	<p>Continue surveillance op cardiovasculaire events/ziektes</p>	<p>Van patiënten met LVEF≤50% vs LVEF>50%</p> <p>Hazard ratio's aangepast aan leeftijd en geslacht (ten opzichte van personen zonder ALVD)</p>	<p>100 persoonsjaren (95% CI 3.9-7.8)</p> <p>LVEF>50%: 0.7 per 100 persoonsjaren (95% CI 0.6-0.8)</p> <p>Onderscheid mild en matig/ernstig ALVD: LVEF<40%: 9.6 per 100 persoonsjaren (95% CI 5.3-14.0)</p> <p>LVEF 40-50%: 3.9 per 100 persoonsjaren (95% CI 1.9-5.8)</p> <p>HR CHF HR mild ALVD: 3.9 (2.2-6.7)</p> <p>HR matig/ernstig ALVD: 8.5 (5.1-14.2)</p> <p>IR mortaliteit: LVEF<50%: 8.1 per 100 persoonsjaren (95% CI 5.9-10.3)</p> <p>LVEF>50%: 2.1 per 100 persoonsjaren (95% CI 1.9-2.3)</p> <p>Onderscheid mild vs matig/ernstig LVEF 40-50%: 11.0 per 100 persoonsjaren (95% CI 6.7-15.3)</p> <p>LVEF<40%: 6.5 per</p>	<p>in voorgeschiedenis, 21% kleplijden.</p> <p>Van de ALVD patiënten die CHF ontwikkelden had 62% een voorgeschiedenis van MI of een MI tijdens follow-up.</p> <p>Ook in de multivariate modellen waarbij rekening gehouden werd met verscheidene risicofactoren, waaronder therapie, was er een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van hartfalen in de personen met ALVD vs de personen zonder. Dit gold zowel voor patiënten met een MI of kleplijden in de voorgeschiedenis als de patiënten</p>
--	--------------	---	--	---	---	--	---

						100 persoonsjaren (95% CI 4.0-8.9) HR mortaliteit HR mild ALVD: 1.9 (1.3-2.8) HR matig/ernstig ALVD: 5.0 (3.1-8.0)	zonder. Ernst van de ALVD was geassocieerd met een hoger risico op CHF en mortaliteit.
Lewis et al. 2003	Prospectieve cohortstudie (CARE trial)	3860 stabiele patiënten met een voorgeschiedenis van MI en LVEF>25% en geen klinisch hartfalen	Echocardiogram: geen definitie abnormale functie LVEF lineair geanalyseerd (en <35%, 34-40%, 40- 50%, 50-60%, >60%)	Mediaan 5 jaar	Diagnose CHF Diagnose CHF en mortaliteit Multivariaat model met cardiovasculaire risicofactoren (incl. patiënten met normale EF)	Multivariaat model op CHF: LVEF, afname met 1%: HR 1.04 (1.03- 1.05) Op CHF en mortaliteit: LVEF, afname met 1%: HR 1.03 (1.02- 1.04)	
Gianuzzi et al. 1996	Prospectieve cohortstudie	508 achtereenvolgens geselecteerde patiënten van de hartfalen- afdeling 73% asymptomatische LV dysfunctie 94% coronaire hartziekten, patiënten werden behandeld met diverse medicatie	Echocardiogram LVEF (volgens de standaardformule)	29 +/- 11 maanden (range 6 to 58 months)	Multivariaat model (incl. symptomatische patiënten) met als uitkomst mortaliteit door alle oorzaken	LVEF ≤ 25%: RR 1.85 (1.6-2.9)	Overlevenden hadden een significant hogere ejectiefractie (28+/-5%) dan de niet- overlevenden (23+/-6%)
Jong et al. (SOLVD substudy) 2003	Cohortstudie met follow-up >10 jaar na RCT	Placebo-arm van patiënten die eerder deelgenomen hadden in SOLVD preventietrial	Placebo n= 2117 Gedurende ~3.2 jaar geen behandeling	11.2 jaar (IQR: 10.3-12.1) sinds randomisatie	Mortaliteit alle oorzaken (vanaf begin trial) voor subgroepen EF≤28% en EF>28%	EF≤28%: 73.6% mortaliteit EF>28%: 57% mortaliteit	
Berning et al. 1991							Artikel niet beschikbaar

Yap et al. 2007	Meta-analyse placebo-arm van 4 RCT's (EMIAT, TRACE, DIAMOND-MI)	2828 patiënten met LVEF ≤ 40%, een recent, gedocumenteerde MI, behandeld met placebo 33% NYHA 0 of I	Echocardiogram: Geen definitie LVEF ≤ 40% lineair geanalyseerd	Ten minste 24 maanden	Overleving >45 dagen na MI: Mortaliteit door alle oorzaken Mortaliteit door ritmestoornissen Mortaliteit door andere cardiale oorzaken Cox regression analyse van LVEF op overleving >45 dagen, aangepast aan behandeling, studie effecten en demografische factoren geassocieerd met overleving (inclusief symptomatische patiënten)	Elke 10% reductie in LVEF (onder de 40%) gaf een 42%, 39% en 49% toename in resp. mortaliteit door alle oorzaken, mortaliteit door ritmestoornissen en andere cardiale oorzaken	
-----------------	---	---	--	-----------------------	--	---	--

Searchstrategie en opbrengst van Bijlagen Hart

Vraagstelling 1

Wat is de voorspellende waarde van een verlaagde verkortingsfractie of ejectiefractie (ongeacht de oorzaak) voor de kans op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en overlijden tijdens verdere follow-up?

Strategie

1. Landmarkpapers

- Wang et al. The epidemiology of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction: implications for screening, 2003 (systematic review)
 - Hieruit 6 studies geïnccludeerd op basis van inclusiecriteria richtlijnen (zie verder):
 - SOLVD 1992
 - SAVE 1992
 - McDonagh et al. LV dysfunction, natriuric peptides and mortality in an urban population. Heart 2001
 - Lauer et al. Prognostic implications of subclinical lv dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (Framingham Study). Am J Cardiol 1992
 - Sharpe et al. Preventive treatment of asymptomatic lv dysfunction following myocardial infarction. Eur Heart J 1990 (geen full tekst available)
 - TRACE 1995
- Wang et al. Natural history of asymptomatic systolic dysfunction in the community. Circulation 2003
- Zie evidencetabel

2. Doornemen richtlijnen (november 2007)

Inclusiecriteria

- RCT of systematische review over cardiac dysfunction of asymptomatic heart failure of verminderde LV functie of verlaagde FS/EF
- Klinische uitkomst (mortaliteit, hartfalen etc). Uitzondering: subklinische uitkomsten op basis van belangrijke echocardiografische parameters

Richtlijnen tot november 2007

- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005) – European Society of Cardiology
- HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline – Heart Failure Society of America
- ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult
- CBO-richtlijn Chronisch Hartfalen (2002)
- Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology (2005)

Resultaten

- 1 systematische review
 - Cowburn et al.: Risk stratification in CHF. Eur Heart J, 1998
 - Hieruit 1 studie geïnccludeerd
 - Gianuzzi et al.: Independent and incremental prognostic value. JACC 1996

- 4 studies geïnccludeerd
 - Berning et al. Relative prognostic value of clinical heart failure and early echocardiographic parameters in acute myocardial infarction. *Cardiology* 1991 (artikel niet online, aangevraagd)
 - SOLVD 1992
 - Jong et al. 2003
 - Lewis et al.: Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol*, 2003
- Zie evidencetabel

3. Doornemen

2009

Zoektermen Medline

#1 Cardiac dysfunction OR heart failure

- heart OR heart diseases OR heart disease OR disease, heart OR diseases, heart OR cardiac diseases OR cardiac disease OR diseases, cardiac OR disease, cardiac OR cardiotoxicity OR cardiomyopathy OR cardiomyopathy, congestive OR heart failure OR heart failure, congestive OR ventricular dysfunction OR ventricular dysfunction, left OR ventricular dysfunction, right

#2 Fractional Shortening OR Ejection Fraction

- (stroke volume [MeSH Terms] OR (shortening [All Fields] AND fraction [All Fields]) OR (fractional [All Fields] AND shortening [All Fields]) OR (ejection [All Fields] AND fraction [All Fields]))

Zoekstrategie en limits

- (#1 AND #2) AND systematic[sb]
- Limits: Publication Date from 2005 to Feb 2009, English

Inclusiecriteria

- Systematische review over cardiac dysfunction of asymptomatic heart failure of verminderde LV functie of verlaagde FS/EF
- Klinische uitkomst (mortaliteit, hartfalen etc). Uitzondering: subklinische uitkomsten op basis van belangrijke echocardiografische parameters

Resultaten

- 138 titels gevonden
- 22 titels geïnccludeerd
- 1 studie (meta-analyse) geïnccludeerd
 - Optimising the dichotomy limit for left ventricular ejection fraction in selecting patients for defibrillator therapy after myocardial infarction. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pedersen C, Køber L, Gallagher MM, Camm AJ. *Heart* 2007 Jul;93(7):832-836
- 2 nieuwe richtlijnen geïnccludeerd
 - EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function 2008
 - ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008

Vraagstelling 2

Wat is de effectiviteit van interventies (ACE-remmers, bètablokkers) bij patiënten met asymptomatisch hartfalen op het optreden van later klinisch (symptomatisch) hartfalen en mortaliteit?

Aanbevelingen richtlijnen

ACE-remmers

De CBO-richtlijn Chronisch Hartfalen gaat onder andere in op de volgende vragen: *Is voor alle patiënten met chronisch hartfalen het nut van ACE-remming aangetoond? En: Zijn ACE-remmers ook zonder diuretica effectief bij chronisch hartfalen?* Hierbij maken ze niet altijd even duidelijk onderscheid tussen symptomatische en asymptomatische LV dysfunctie. De richtlijn beveelt aan dat bij alle patiënten met hartfalen behandeling met een ACE-remmer overwogen moet worden, in combinatie met een diureticum. Er is duidelijk aangetoond dat bij LV systolische dysfunctie zonder symptomen het optreden van symptomatisch hartfalen door ACE-remmers effectief wordt uitgesteld. Daarbij noemen ze dat subgroepanalyse van de relevante trials laat zien dat de groep patiënten met slechts gering verlaagde ejectiefracties marginaal baat heeft bij de toevoeging van ACE-remmers aan de basisbehandeling met diuretica. Er is geen goed onderzoek gedaan naar het effect van een ACE-remmer zonder diuretica bij asymptomatisch hartfalen en ze bevelen dan ook aan om bij chronisch hartfalen behandeling met ACE-remmers bij voorkeur te geven met diuretica als comedicaatie.

De ESC-richtlijn gaat specifiek in op de rol van ACE-remmers bij asymptomatische LV-dysfunctie (ALVD). Uit de studies van SOLVD 1992, Pfeffer et al 1992 (SAVE), Kober et al (TRACE) 1995, Jong et al (SOLVD follow-up) 2003 concluderen zij dat patiënten met ALVD behandeld zouden moeten worden met een ACE-remmer om de ontwikkeling van (klinisch) hartfalen uit te stellen of te voorkomen.

Ook de HFSA-richtlijn concludeert dat een ACE-remmer aanbevolen is voor asymptomatische patiënten met een verlaagde LVEF (<40%). De ACC/AHA-richtlijn voegt daaraan toe dat dit ook geldt indien de patiënt geen myocardinfarct in de voorgeschiedenis heeft. Ook zij verwijzen met name naar de SOLVD-studies.

Bètablokkers

De CBO-richtlijn gaat in op de vraag: *Wat is de plaats van bètablokkers bij hartfalen?* Ze beschrijven dat retrospectieve post-hocgegevens uit de SOLVD-studie suggereren dat ook bij patiënten met asymptomatische LV-dysfunctie bètablokkers een reductie van de mortaliteit zouden kunnen geven, met name in combinatie met ACE-remmers. De aanbeveling is dat bètablokkers moeten worden overwogen bij alle patiënten met chronisch hartfalen met aangetoonde LV systolische dysfunctie die bij behandeling met diuretica en ACE-remmers in een stabiele fase verkeren, ongeacht de ernst van hun symptomen.

De HFSA-richtlijn geeft aan dat er aanwijzingen zijn voor een positief effect van een bètablokker bij patiënten met ALVD na een myocardinfarct, maar dat het bewijs daarvoor slechts uit een beperkt aantal studies blijkt. Voor het gebruik van een bètablokker bij ALVD door andere oorzaken dan door een MI is beperkt bewijs, maar het gebruik ervan wordt toch aangeraden op basis van dit beperkte bewijs en consensus bij de experts. De ACC/AHA-richtlijn schrijft vrijwel hetzelfde. Ze vermelden erbij dat ondanks het feit dat er geen trial is geweest die specifiek gekeken heeft naar het effect van een bètablokker op de mortaliteit bij asymptomatische patiënten met een verminderde EF, maar geen recent MI, er aangenomen mag worden dat er een positief effect zal bestaan. Dit concluderen zij op basis van de consistente bevinding van positieve effecten bij het gebruik van bètablokkers bij symptomatische patiënten ongeacht de oorzaak van het hartfalen én bij zowel symptomatische als asymptomatische patiënten met een MI in het verleden.

De ESC-richtlijn gaat niet duidelijk in op de rol van bètablokkers bij asymptomatisch hartfalen.

In het aanvullend literatuuronderzoek naar systematische reviews (zie verder) werd nog een nieuwe richtlijn gevonden: ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008). Deze richtlijn refereerde niet aan specifieke studies die de uitgangsvraag kunnen beantwoorden.

Bespreking studies uit richtlijnen

ACE-remmers

De SOLVD Prevention trial was een gerandomiseerde dubbelblinde interventiestudie die het effect van een ACE-remmer bij een grote groep grotendeels asymptomatische patiënten met een verminderde ejectiefractie (EF <35%) heeft geëvalueerd. 33% van de patiënten was niet asymptomatisch en had klachten bij normale fysieke activiteiten (NYHA klasse II) en een groot deel van de patiënten had een ischemische oorzaak in de voorgeschiedenis (Exner 1999). Behandeling met enalapril resulteerde na 3 jaar in een reductie in incidentiecijfer (incidence rate: sterfte per perso - +21%) in sterfte door alle oorzaken en 29% (95% CI 21-36%) reductie in incidentiecijfer van de gecombineerde uitkomstmaat sterfte of opname voor hartfalen (SOLVD, 1992). Zoals vermeld bij uitgangsvraag 1 volgden Jong et al de deelnemers in de SOLVD prevention trial nog eens 9 jaar na het formele einde. Er werd een blijvende reductie in sterfte gezien in het deel van het cohort dat oorspronkelijk gerandomiseerd was naar enalapril. De berekende hazard ratio, aangepast voor risicofactoren, was 0.86 (95% CI 0.77-0.93) ten opzichte van de placebogroep. Aangezien aan het eind van de 3-jarige trial ACE-remmers werden aanbevolen aan alle patiënten kan het verschil in sterfte toegeschreven worden aan gebruik van ACE-remmers in de eerste 3 jaar (Jong 2003).

SAVE en TRACE zijn acronyemen van twee andere gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudies, die het effect van een ACE-remmer evalueerden bij patiënten die recent een myocardinfarct (MI) doorgemaakt hadden. In de SAVE trial werden patiënten geïnccludeerd met een ejectiefractie (EF) <40% zonder klinisch hartfalen of symptomen van ischemie. Zij hadden allen een MI 3 tot 16 dagen voor randomisatie doorgemaakt. Na 42 maanden klinische follow-up was er sprake van een reductie in mortaliteit

50%) (SAVE 1992). In de TRACE trial werd de effectiviteit van trandalopril geëvalueerd bij patiënten die de week ervoor een MI gediagnosticeerd hadden gekregen en een EF <35% hadden. 41% van deze patiënten werd geclassificeerd in NYHA klasse I en was dus volledig asymptomatisch. Na een klinische follow-up van ten minste 2 jaar bleek zowel het risico op overlijden (RR: 0.78, 95% CI: 0.67-0.91) als het risico op het ontwikkelen van klinisch hartfalen (RR: 0.71, 95% CI: 0.56-0.89) verlaagd te zijn in de ACE-remmersgroep.

Flather et al. hebben een meta-analyse verricht van individuele patiëntendata van bovengenoemde studies, waaraan de behandeltrials van de SOLVD- en de AIRE-studie toegevoegd zijn. In deze laatste twee trials werden alleen patiënten met symptomatisch hartfalen geïnccludeerd en behandeld met een ACE-remmer of placebo. Gebaseerd op data van alle genoemde studies geeft behandeling met een ACE-remmer een r 0.88) en in de gecombineerde uitkomst mortaliteit of (her)opname voor klinisch hartfalen (OR: 0.74, 95% CI: 0.69-0.80) bij patiënten met symptomatisch en asymptomatisch hartfalen (Flather 2000).

Bètablokkers

De aanbevelingen in de richtlijnen ten aanzien van de behandeling met bètablokkers bij asymptomatisch hartfalen zijn gebaseerd op één prospectieve gerandomiseerde studie bij MI-patiënten (CAPRICORN 2001) en twee retrospectieve analyses van eerder genoemde interventiestudies van een ACE-remmer bij asymptomatisch hartfalen (Exner 1999: analyse van SOLVD-patiënten en Vantrimpont 1997: analyse van SAVE-patiënten).

In de CAPRICORN-studie werden patiënten geïnccludeerd die een myocardinfarct (MI) hadden gehad 3-21 dagen voor randomisatie, een EF ≤ 40% of een wandbewegingsscore-index ≤ 1.3 hadden en >24 uur een stabiele dosering van een ACE-remmer hadden gekregen. De NYHA-klasse wordt niet beschreven evenals de mate van symptomen die bij patiënten bestonden ten tijde van randomisatie. Wel wordt genoemd dat patiënten met ongecontroleerd of ernstig hartfalen werden geëxcludeerd. Geïnccludeerde patiënten werden dubbelblind behandeld met de bètablokker carvedilol of placebo en gevolgd gedurende gemiddeld 1.3 jaar (range niet gegeven). Zowel mortaliteit (HR: 0.77, 95% CI: 0.60-0.98) als opname voor hartfalen (HR 0.86, 95% CI 0.67-1.09) was verlaagd in de bètablokkergroep, hoewel opname voor hartfalen niet significant.

In de retrospectieve analyse van SOLVD-patiënten die deelnamen aan de preventietrial, werden patiënten die een bètablokker gebruikten (24%) bij de start van de studie vergeleken met patiënten die dat niet deden. Het effect hiervan was dat mortaliteit in de bètablokkergroep 4.3 per 100 persoonsjaren was en in de geen-bètablokkergroep 5.6 per 100 persoonsjaren. Het toegevoegde effect van een bètablokker op het effect van een ACE-remmer werd geanalyseerd op basis van een multivariaat model, dat tevens aangepast werd aan andere risicofactoren. Het relatieve risico op mortaliteit bij bètablokker en enalapril-gebruik was 0.70 (0.52-0.95) en het relatieve risico op mortaliteit of opname voor hartfalen 0.64 (0.49-0.83).

Ook in de SAVE-studie is retrospectief geanalyseerd wat het effect op cardiovasculaire mortaliteit en het ontwikkelen van ernstig hartfalen was bij patiënten die een bètablokker gebruikten bij de start van de studie (35%) vergeleken met patiënten die dat niet deden. Het relatieve risico op cardiovasculaire mortaliteit was 0.58 (0.43-0.79) en op ernstig hartfalen 0.68 (0.55-0.83) in de groep die bètablokkers gebruikte versus de groep die dat niet deed. Het toegevoegde effect van een bètablokker op het effect van een ACE-remmer werd ook in deze studie geanalyseerd op basis van een multivariaat model dat ook aangepast werd aan andere risicofactoren. Het gebruik van een bètablokker naast een ACE-remmer liet op cardiovasculaire mortaliteit een relatief risico van 0.70 (0.56-0.88) zien en op ernstig hartfalen 0.79 (0.64-0.97).

Aanvullend literatuuronderzoek

Het doel van het aanvullend literatuuronderzoek was het vinden van systematische reviews en gerandomiseerde studies die de uitgangsvraag beantwoorden en die na het uitkomen van bovengenoemde richtlijnen uitgevoerd zijn. We hebben hiervoor een zoekstrategie ontwikkeld voor Medline op basis van de trefwoorden cardiac dysfunction en ace-inhibitor of bètablokker . De complete zoekstrategie wordt beschreven in de bijlage. We hebben ons beperkt tot publicaties in het Engels en voor de gerandomiseerde studies tot die studies die verschenen zijn in de belangrijkste internationale tijdschriften (Core Clinical Journals).

Er werd 1 nieuwe richtlijn gevonden, de ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Deze richtlijn baseert aanbevelingen op dezelfde studies als in de eerder beschreven studies. Echter, deze richtlijn adviseert om alleen bij asymptomatisch hartfalen en een MI in de voorgeschiedenis te starten met een bètablokker naast ACE-remmer. Zij adviseren dus niet dat op basis van de retrospectieve analyses er redelijkerwijs een effect van bètablokkers verwacht kan worden bij asymptomatisch hartfalen door een andere etiologie dan een MI.

Er werden geen andere richtlijnen, meta-analyses of gerandomiseerde studies gevonden die de uitgangsvraag kunnen beantwoorden.

Studies van overlevenden met asymptomatisch hartfalen na behandeling van kinderkanker

Voor zover ons bekend zijn er geen gerandomiseerde interventiestudies met een klinische uitkomst gedaan die het effect van een ACE-remmer of bètablokker hebben geëvalueerd bij deze patiëntengroep.

Later dit jaar zal een Cochrane systematische review volgen die specifiek de vraag zal proberen te beantwoorden wat het bewijs is voor interventies bij anthracycline-cardiotoxiciteit bij patiënten of overlevenden van kanker op de kindereleeftijd.

Silber et al. hebben een gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudie met een subklinische uitkomst verricht bij 135 patiënten die voor het twintigste levensjaar met anthracyclines behandeld waren. Deze patiënten waren ten tijde van de studie tussen de 8 en 31 jaar oud en hadden ten minste eenmaal één cardiale afwijking gehad die geïdentificeerd was sinds de behandeling. De longitudinale veranderingen in maximale cardiale index (MCI) tijdens een inspanningstest en de LV eind-systolische wandspanning (end-systolic wall stress, LVESWS) waren de belangrijkste uitkomstmaten gedurende gemiddeld 2.8 jaar. Er bleek geen verschil te zijn in verandering in MCI tussen de placebo en ACE-remmergroep. In het eerste jaar bleek er wel een significante daling in LVESWS te zijn ontstaan in de ACE-remmergroep (- 8.59 versus 1.85 g/cm²; p 0.033). Dit verschil bleef gelijk gedurende de studieperiode. Daarnaast vermelden de auteurs dat 6 van de 7 patiënten waarbij de behandeling gestopt werd in verband met cardiale verslechtering, aanvankelijk behandeld werden met placebo, maar dat dit net niet een significant verschil bleek te zijn.

Conclusie therapie

Niveau 1	Het is aangetoond in studies bij volwassenen met een asymptomatische LV-dysfunctie met een andere onderliggende ziekte en in studies in de algemene populatie dat behandeling met ACE-remmers de kans op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en sterfte verlaagt (SOLVD prevention 1992, Pfeffer 1992, Kober 1995, Jong (SOLVD follow-up) 2003).
Niveau 1	Het is aangetoond dat behandeling met bètablokkers de kans op sterfte verlaagt bij volwassenen met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en een ejectionfracatie beneden 40% (Dargie 2001).
Niveau 1	Het is aangetoond dat behandeling met ACE-remmers een daling in de LV ESWS geeft bij overlevenden van kinderkanker die zijn behandeld met anthracyclines en die asymptomatisch hartfalen hebben ontwikkeld (Silber 2004).
Niveau 2	Het is aannemelijk dat behandeling met bètablokkers de kans op sterfte verlaagt bij volwassenen met asymptomatische LV dysfunctie door een andere onderliggende oorzaak (Exner 1999, Vantrimpont 1997).
Gebrek aan bewijs	Er is geen bewijs dat behandeling met ACE-remmers of bètablokkers bij overlevenden van kinderkanker met asymptomatische LV-dysfunctie de kans op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en sterfte verlaagt.
Gebrek aan bewijs	Er is geen bewijs dat ACE-remmers of bètablokkers de kans op verslechtering van de LV-functie bij overlevenden van kinderkanker behandeld met anthracyclines doen verminderen.

Overwegingen bij het formuleren van de aanbevelingen

Bij patiënten met asymptomatisch hartfalen door chemotherapie en/of bestraling is sprake een andere etiologie van de linker ventrikel dysfunctie dan bij de meeste patiënten die beschreven zijn in bovengenoemde onderzoeken. Daarnaast is de gemiddelde leeftijd van overlevenden van kanker op de kindereleeftijd met asymptomatische linker ventrikel dysfunctie lager dan bij patiënten met deze afwijking door ischemische hartziekte. Echter, het lijkt aannemelijk dat progressie van asymptomatisch naar symptomatisch hartfalen ongeacht de etiologie voor een groot deel gebaseerd is op dezelfde pathofysiologie.

Bij overlevenden van kinderkanker en asymptomatische linker ventrikel dysfunctie na anthracyclinetherapie of radiotherapie is het dus mogelijk dat er positieve effecten te verwachten zijn van een behandeling met ACE-remmers. De beslissing om over te gaan tot behandeling met ACE-remmers zal genomen moeten worden door een cardioloog met kennis van deze patiëntengroep. Hierbij zullen de ernst van de LV-dysfunctie en de mate van progressie meegenomen moeten worden en afgezet moeten worden tegenover de kans van het optreden van bijwerkingen. De behandeling van deze patiëntengroep met ACE-remmers en/of bètablokkers moet bij voorkeur gebeuren in een onderzoekssetting.

Evidencetabel Vraagstelling 2. Alleen asymptomatische patiënten, ACE-inhibitoren

Auteur/naam studie Jaar publicatie	Study design	Patiënten	Interventies	Vergelijking	Follow-up	Belangrijkste uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
SOLVD – prevention 1992	RCT, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd	4228 patiënten met EF <35%, asymptomatisch en zonder medicatie voor hartfalen	Enalapril 2.5-20 mg/dag n=2111	Placebo n=2117	Klinische follow-up Gemiddeld 37.4 maanden (range: 14.6 tot 62.0 maanden)	1. Risicoreductie (van incidentiecijfers) in het risico op overlijden 2. Risico reductie (van incidentiecijfers) in het risico op overlijden of ontwikkeling van hartfalen	1. mortaliteit: Enal: 313 (14.8%) Plac: 334 (15.8%) Risicoreductie: 8% (95% CI -8% tot +21%) 2. Hartfalen of mortaliteit: Enal: 630 Plac: 818 Risicoreductie: 29% (95% CI 21% tot 36%)	Uit Flather 2000: 74% van alle SOLVD-patiënten (onduidelijk hoeveel in de preventietrial) had een MI in de voorgeschiedenis.
Jong (SOLVD substudy), 2003	Cohortstudie met follow-up >10 jaar na RCT	Patiënten die eerder deelgenomen hadden in SOLVD preventietrial	Enalapril 2.5-20 mg/day n= 2111 gedurende ~3.2 jaar In-trial survivors: n= 1798	Placebo n= 2117 Gedurende ~3.2 jaar. In-trial survivors: n= 1783	11.2 jaar (IQR: 10.3-12.1) sinds randomisatie	Mortaliteit alle oorzaken (vanaf begin trial) en hazard ratio, aangepast voor risicofactoren Verschil in mediaan van levensverwachting	Enal: 1074 (50.9%) Plac: 1195 (56.4%) HR: 0.86 (95% CI 0.77-0.93) Toegenomen levensverwachting van 9.2 maanden (95% CI 0-19.2 maanden)	Patiënten met een lagere EF hadden meer baat bij behandeling.
SAVE 1992	RCT, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd	Patiënten met EF<40% zonder klinisch hartfalen of symptomen van ischemie. Myocardinfarct (MI) 3 tot 16 dagen voor randomisatie	Captopril, n=	Placebo, n=	Klinische follow-up 42 maanden	Risk reduction on mortality, severe heart failure or recurrent MI	Risk reduction in captopril: mortality 19% (3-32%) Severe heart failure: 37% (20-50%) Recurrent MI 25% (5 to 40%)	Gebaseerd op abstract, andere uitkomsten niet uit abstract te halen. Full tekst artikel niet beschikbaar.
TRACE 1995	RCT, dubbel-blind, placebo-	Patiënten met MI in de vorige	Trandopril, n= 876	Placebo, n= 873	Klinische follow-up 24 –	Mortaliteit alle oorzaken	Trandalopril:	

	gecontroleerd	week en EF $\leq 35\%$ 41% NYHA I			50 maanden	Progressie naar ernstig hartfalen	RR mortaliteit: 0.78 (0.67-0.91) RR hartfalen: 0.71 (0.56-0.89)	
Flather 2000	Meta-analyse van individuele patiëntendata van RCT's die ACE-remming bij hartfalen of LV-dysfunctie onderzochten. (SOLVD, TRACE, SAVE, AIRE)	Alle patiënten die deelnamen aan SOLVD (behandeling en preventietrial), TRACE, SAVE en AIRE studie (SOLVD preventie en SAVE asymptotisch HF, TRACE 41% asymptotisch HF, AIRE en SOLVD behandeling-trial symptomatisch hartfalen). Data voor symptomatisch vs asymptotisch niet te scheiden	SAVE: Captopril AIRE: Ramipril TRACE: Trandalopril SOLVD: Enalapril N=6391	Placebo N= 6372	Klinische follow-up SAVE: 42 maanden AIRE: 15 maanden TRACE: 36 maanden? SOLVD behandeling-trial: 41 maanden? SOLVD preventietrial: 37 maanden	Mortaliteit alle oorzaken van alle trials Mortaliteit of heropname voor klinisch hartfalen	ACE-remmer: 1467 (23%) Placebo: 1710 (26.8%) OR: 0.90 (0.61-0.88) ACE-remmer: 1962 (30.7%) Placebo: 2354 (36.9%) OR: 0.74 (0.69-0.80)	SAVE, TRACE, AIRE: na MI. SOLVD 74.6% MI in voorgeschiedenis

Evidencetabel Vraagstelling 2. Alleen asymptomatische patiënten, bètablokkers

Auteur/naam studie Jaar publicatie	Study design	Patiënten	Interventies	Vergelijking	Follow-up	Belangrijkste uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
CAPRICORN 2001	RCT, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd	Patiënten met MI 3-21 dagen voor randomisatie, LVEF ≤ 40% of wandbewegings-score index ≤ 1.3, >24 uur stabiele dosering ACE-remmer Patiënten met ongecontroleerd of ernstig hartfalen werden geëxcludeerd	Carvedilol, n=975	Placebo, n=984	Klinische follow-up Gemiddeld 1.3 jaar (range niet gegeven)	Mortaliteit alle oorzaken Opname voor hartfalen	Mortaliteit: Carv: 116 (12%) Plac: 141 (15%) HR: 0.77 (0.60-0.98) Opname voor hartfalen: Carv: 118 (12%) Plac: (138 (14%) HR: 0.86 (0.67-1.09)	NYHA niet gegeven, geen opmerking over symptomen
Exner 1999	Retrospectieve analyse van SOLVD-patiënten	4228 patiënten die deelnamen aan SOLVD preventietrial, zie voor verdere details tabel ACE-remmers	Gebruik bètablokker naast enalapril/ placebo bij start studie: n= 1015 (24%)	Geen bètablokker naast enalapril/ placebo bij start studie: n= 3213	Klinische follow-up Gemiddeld 35 maanden (+/- 14 maanden)	Mortaliteit alle oorzaken Multivariaat model bètablokker bij ACE-gebruik, aangepast aan andere risicofactoren	Mortaliteit alle oorzaken: bètablokker: IR 4.3/100 PY Geen bètablokker: IR 5.6/100 PY Multivariaat model bètablokker bij ACE-gebruik: 1. Mortaliteit alle oorzaken: RR 0.70 (0.52-0.95) 2. Mortaliteit of opname voor hartfalen: RR 0.64 (0.49-0.83)	
	Retrospectieve	2231 patiënten	Bètablokker-	Geen	Klinische	1.Cardiovasculaire	1. Cardiovasculaire	

Vantrimpont 1997	analyse van SAVE-patiënten	die deelnamen aan SAVE, zie voor verdere details tabel ACE-remmer	gebruik op het moment van randomisatie: n= 789 (35%)	bètablokker-gebruik op moment randomisatie: n= 1442 (65%)	follow-up Gemiddeld (van de overlevenden) 42 +/- 10 maanden	mortaliteit 2. Ernstig hartfalen Multivariaat model bètablokker bij ACE-gebruik, aangepast aan andere risicofactoren	mortaliteit: Geen BB: 22.1%. Wel BB: 13.1% (RR 0.58, 0.43-0.79) 2. Ernstig hartfalen: Geen BB: 22.6%. Wel BB: 16.5% (RR 0.68, 0.55-0.83) Multivariaat model: 1. Cardiovasculaire mortaliteit: RR 0.70, 0.56-0.88 2. Ernstig hartfalen: RR 0.79, 0.64-0.9
------------------	----------------------------	---	--	---	--	--	--

Zoekstrategie en opbrengst van Bijlagen Hart

Vraagstelling 2

Wat is de effectiviteit van interventies (ACE-remmers, bètablokkers) bij patiënten met asymptomatisch hartfalen in het algemeen of na chemotherapie op het ontwikkelen van klinisch hartfalen en mortaliteit?

Strategie

4. Doornemen richtlijnen (november 2007)

Richtlijnen

- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005) – European Society of Cardiology
- HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline – Heart Failure Society of America
- ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult
- CBO-richtlijn Chronisch Hartfalen (2002)

Inclusiecriteria studies

- Behandeling met ACE en/of bètablokkers
- Klinische uitkomst (mortaliteit, hartfalen etc.)

Resultaten

- Zie evidencetabel

5. Doornemen randomised controlled trials Medline 2005 – oktober 2007

Zoektermen Medline

#1 Ace-inhibitor:

- (angiotensin-converting enzyme inhibitors [TIAB] NOT Medline [SB]) OR angiotensin-converting enzyme inhibitors [MeSH Terms] OR angiotensin-converting enzyme inhibitors [Pharmacological Action] OR ace inhibitor [Text Word] OR ACE-inhibitors [tw] OR angiotensin converting enzyme inhibitor [tw] OR Lisinopril [tw] OR Enalapril [tw] OR Captopril [tw] OR Benazepril [tw] OR cilazapril [tw] OR enalaprilat [tw] OR fosinopril [tw] OR perindopril [tw] OR quinapril [tw] OR quinaprilat [tw] OR ramipril [tw] ORtrandolapril [tw] OR zofenopril [tw])

#2 Bètablokker:

- (adrenergic beta-antagonists [TIAB] NOT Medline [SB]) OR adrenergic beta-antagonists [MeSH Terms] OR adrenergic beta-antagonists [Pharmacological Action] OR beta blocker [Text Word] OR bètablokker [Text Word] OR adrenergic beta-antagonists [tw] OR beta-antagonists [tw] OR adrenergic beta antagonists [tw] OR beta antagonists [tw] OR acebutolol [tw] OR atenolol [tw] OR betaxolol [tw] OR bisoprolol [tw] OR carvedilol [tw] OR celiprolol [tw] OR esmolol [tw] OR labetalol [tw] OR metoprolol OROS [tw] OR nebivolol [tw] OR oxprenolol [tw] OR pindolol [tw] OR propranolol [tw] OR (sotalol [MeSH Terms] OR sotalol [Text Word])

#3 Heart failure/cardiac dysfunction

- heart OR heart diseases OR heart disease OR disease, heart OR diseases, heart OR cardiac diseases OR cardiac disease OR diseases, cardiac OR disease, cardiac OR cardiotoxicity OR cardiomyopathy OR cardiomyopathy, congestive OR heart failure OR heart failure, congestive OR ventricular dysfunction OR ventricular dysfunction, left OR ventricular dysfunction, right

Zoekstrategie en limits

- ((#1 OR #2) AND #3) AND (randomised controlled trial [Publication Type] OR (randomised [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))
- Limits: Publication Date from 2005/01/01 to 2020/01/01, Humans, Meta-analysis, Randomised Controlled Trial, English, Core clinical journals

Inclusiecriteria

- Behandeling met ACE en/of bètablokkers (met eventuele toevoeging van ATII-receptor-antagonist) bij hartfalen van elke etiologie
- Klinische uitkomst (mortaliteit, hartfalen etc). Uitzondering: subklinische uitkomsten op basis van belangrijke echocardiografische parameters

Resultaten

- 76 titels gevonden
- 45 titels geïnccludeerd
- 23 studies geïnccludeerd
- Studies subklinisch hartfalen (≥40% asymptomatische of NYHA 1): 1

6. Doornemen systematische reviews Medline 2005 – februari 2009

Zoekstrategie

#1 Ace-inhibitor

- (□angiotensin-converting enzyme inhibitors□ [TIAB] NOT Medline [SB]) OR □angiotensin-converting enzyme inhibitors□ [MeSH Terms] OR □angiotensin-converting enzyme inhibitors□ [Pharmacological Action] OR ace inhibitor [Text Word] OR ACE-inhibitors [tw] OR angiotensin converting enzyme inhibitor [tw] OR Lisinopril [tw] OR Enalapril [tw] OR Captopril [tw] OR Benazepril [tw] OR cilazapril [tw] OR enalaprilat [tw] OR fosinopril [tw] OR perindopril [tw] OR quinapril [tw] OR quinaprilat [tw] OR ramipril [tw] OR trandolapril [tw] OR zofenopril [tw]

#2 Bètablokker

(□adrenergic beta-antagonists□ [TIAB] NOT Medline [SB]) OR □adrenergic beta-antagonists□ [MeSH Terms] OR □adrenergic beta-antagonists□ [Pharmacological Action] OR beta blocker [Text Word] OR bètablokker [Text Word] OR adrenergic beta-antagonists [tw] OR beta-antagonists [tw] OR adrenergic beta antagonists [tw] OR beta antagonists [tw] OR acebutolol [tw] OR atenolol [tw] OR betaxolol [tw] OR bisoprolol [tw] OR carvedilol [tw] OR celiprolol [tw] OR esmolol [tw] OR labetalol [tw] OR metoprolol OROS [tw] OR nebivolol [tw] OR oxprenolol [tw] OR pindolol [tw] OR propranolol [tw] OR (□sotalol□[MeSH Terms] OR sotalol [Text Word])

#3 Heart failure/cardiac dysfunction

- heart OR heart diseases OR heart disease OR disease, heart OR diseases, heart OR cardiac diseases OR cardiac disease OR diseases, cardiac OR disease, cardiac OR cardiotoxicity OR cardiomyopathy OR cardiomyopathy, congestive OR heart failure OR heart failure, congestive OR ventricular dysfunction OR ventricular dysfunction, left OR ventricular dysfunction, right

Zoekstrategie en limits

- ((#1 OR #2) AND #3) AND systematic [sb]
- Limits: 2005 – Feb 2009, English

Inclusiecriteria

- Behandeling met ACE en/of bètablokkers (met eventuele toevoeging van ATII-receptor-antagonist) bij subklinisch hartfalen van elke etiologie
- Klinische uitkomst (mortaliteit, hartfalen etc). Uitzondering: subklinische uitkomsten op basis van belangrijke echocardiografische parameters

Resultaten

- 321 titels gevonden
- 84 titels geïncludeerd
- 2 studies geïncludeerd
 - Waarvan studies subklinisch hartfalen: 0
- 1 richtlijn geïncludeerd
 - ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008

Bijlagen Groeihormoon

Drs. R. Mulder, dr. L. Kremer (maart 2009)

Uitgangsvraag:

- **Wat is het effect van groeihormoonbehandeling bij volwassenen op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico of botdichtheid?**

De patiëntenpopulatie betreft alle volwassenen met groeihormoondeficiëntie (GHD) ongeacht de oorzaak.

Bestaande richtlijnen over groeihormoonbehandeling

Ter beantwoording van de uitgangsvraag is eerst gekeken naar bestaande richtlijnen over GH-behandeling bij GHD. Er is gezocht naar nationale en internationale richtlijnen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Internisten Vereniging (NIG) en het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO gaven geen relevante richtlijnen. Eveneens is er gezocht naar internationale richtlijnen, waaronder in de databases van de US National Clearinghouse (www.guideline.gov), het Guidelines International Network (www.g-i-n.net), de American Association of Clinical Endocrinologists, de Growth Hormone Research Society, de Trip database voor Evidence Based Medicine en PubMed, met trefwoord 'growth hormone deficiency' (maart 2009). Dit leverde negen richtlijnen op:

1. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Molitch et al. Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. J Clin Endocrinol Metab 2006
2. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal 2003
3. Guidelines on Growth Hormone Therapy. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST) 2000
4. The use of growth hormone replacement in adult patients with severe growth hormone deficiency. Society for Endocrinology 2000
5. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Endocr Pract 2003
6. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop in adult growth hormone deficiency. Growth Hormone Research Society (GRS). J Clin Endocrinol Metab 1998
7. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Growth Hormone Research Society (GRS). Ho. Eur J Endocrinol 2008
8. Canadian guidelines for the management of adult growth hormone deficiency. Ur et al. Clin Invest Med 2006
9. Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. Giustina et al. J Endocrinol Invest 2008

De meeste richtlijnen zijn tot stand gekomen door middel van een (systematische) review van de literatuur. Definitieve aanbevelingen werden opgesteld op basis van consensus van klinische experts in het vakgebied. De meeste richtlijnen verwijzen naar studies die de aanbevelingen onderbouwen. Twee richtlijnen geven aan wat het niveau van wetenschappelijk bewijs en aanbevelingen is.

Aanbevelingen en onderbouwing in richtlijnen

1. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Molitch et al. Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. J Clin Endocrinol Metab 2006

Deze richtlijn van de Endocrine Society bespreekt de voordelen van GH-behandeling met betrekking tot lichaamssamenstelling, botgezondheid, cardiovasculaire gezondheid en kwaliteit van leven. Er wordt geconcludeerd dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD klinisch significante voordelen oplevert betreffende de lichaamssamenstelling, uithoudingsvermogen, integriteit van het skelet en kwaliteit van leven. GH-behandeling zal meer voordelen opleveren voor patiënten met een ernstige vorm van GHD en zal bij deze groep patiënten gestimuleerd moeten worden. De richtlijn is gebaseerd op verschillende randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies. Het niveau van wetenschappelijk bewijs is 'gemiddeld'. Dit houdt in dat nieuw onderzoek mogelijk een belangrijke impact zal hebben op de schatting van het effect van GH-behandeling, waardoor deze schatting zou kunnen veranderen.

Noot: Gesponsord door verschillende farmaceutische bedrijven

2. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal 2003

Deze richtlijn van NICE gaat in op het effect van GH-behandeling (somatropine) op de kwaliteit van leven bij volwassenen met GHD. Er wordt aanbevolen dat er met GH behandeld moet worden wanneer 1) er sprake is van ernstige GHD (gedefinieerd als een piek GH respons onder 9 mU/l (3 ng/ml)), 2) patiënten een beperkte kwaliteit van leven hebben (gedefinieerd als een score van 11 of meer op de ziektespecifieke vragenlijst 'Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults' (QoL-AGHDA)) en 3) patiënten al behandeld worden voor een andere hypofysaire hormoondeficiëntie. Overigens moet bij patiënten die met GH behandeld worden de kwaliteit van leven opnieuw bepaald worden 9 maanden na de start van behandeling. De GH-behandeling moet stopgezet worden wanneer de kwaliteit van leven met minder dan 7 punten is verbeterd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op twee rapporten: 1) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation, opgesteld door de Wessex Institute for Health Research and Development, en 2) Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults: report by a consortium from the School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield. Deze rapporten zijn gebaseerd op RCT's. Het SchARR-rapport includeerde bovendien observationele studies en data van twee ongepubliceerde RCT's. Er wordt in deze richtlijn niet aangegeven wat het niveau van het wetenschappelijk bewijs is.

Noot: Gesponsord door Eli Lilly, Novo Nordisk, Pharmacia

3. Guidelines on Growth Hormone Therapy. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST) 2000

Deze richtlijn van CREST stelt dat GH de botgroei stimuleert, een lipolytische werking heeft wat kan leiden tot een afname van het lichaamsvet en een anabole werking heeft wat kan leiden tot een toename in celmassa. Overigens wordt er gesteld dat GH-behandeling effect heeft op de kwaliteit van leven. Deze richtlijn beveelt aan dat alleen patiënten met ernstige GHD behandeld moeten worden met GH. De effecten van de GH-behandeling moeten zorgvuldig geëvalueerd worden, waarbij speciale aandacht moet zijn voor de kwaliteit van leven. De kwaliteit van leven moet verbeteren naarmate de behandeling vordert. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op reviews van de literatuur en een consensusstatement van de Growth Hormone Research Society (GRS), waarover in 1997 een werkgroep is gehouden. Het doel van deze werkgroep was het formuleren van consensusrichtlijnen voor de diagnose en behandeling van volwassenen met GHD. De werkgroep bestond uit wetenschappelijke experts in het vakgebied, afgevaardigden van de farmaceutische industrie die betrokken zijn bij de productie van GH en afgevaardigden van gezondheidsautoriteiten uit verschillende landen. Er wordt niet gerefereerd naar wetenschappelijk onderzoek (RCT's,

observationale studies) waarop deze consensusrichtlijn van de GRS tot stand is gekomen. Bovendien wordt er niet aangegeven wat het niveau is van het wetenschappelijk bewijs.

4. The use of growth hormone replacement in adult patients with severe growth hormone deficiency. Society for Endocrinology 2000

Deze richtlijn van de Society for Endocrinology gaat in op de voordelen van GH-behandeling met betrekking tot cardiovasculaire risicofactoren, botdichtheid en kwaliteit van leven. Er wordt gesteld dat GH-behandeling over het algemeen het cardiovasculaire risicoprofiel en de botdichtheid verbetert, maar dat een afname in cardiovasculaire mortaliteit en fractuurincidentie als het gevolg van GH-behandeling nog niet is bevestigd. Bovendien zijn verbeteringen in cardiovasculaire risicofactoren alleen niet genoeg om GH-behandeling aan te bevelen. Betreffende de botdichtheid wordt GH-behandeling geadviseerd wanneer er een indicatie is voor osteopenie. Een beperkte kwaliteit van leven is de belangrijkste indicatie voor het starten van GH-behandeling bij patiënten met ernstige GHD. Er wordt aanbevolen dat de kwaliteit van leven opnieuw vastgesteld moet worden zes maanden na de start van behandeling. Wanneer er verbetering is opgetreden kan er doorgedaan worden met de GH-behandeling. De GH-behandeling moet echter gestopt worden wanneer er geen verbetering is opgetreden in de kwaliteit van leven. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een review van de literatuur. Het niveau van wetenschappelijk bewijs wordt niet aangegeven.

Noot: Afdelingen waar de leden van de werkgroep werkzaam zijn, zijn gesponsord door farmaceutische bedrijven

5. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Endocr Pract 2003

Deze richtlijn van AACE stelt dat door GH-behandeling botdichtheid, spiermassa en uithoudingsvermogen toenemen, het vetweefsel afneemt, de kwaliteit van leven verbetert en cardiovasculaire risicofactoren afnemen. Er wordt geconcludeerd dat vooral patiënten met een duidelijke oorzaak van GHD en klinische kenmerken voordelen zullen ondervinden van GH-behandeling. Patiënten die behandeld zijn met GH moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Wanneer de patiënt geen voordelen van de behandeling ondervindt moet de GH-behandeling worden stopgezet. De richtlijn is gebaseerd op verschillende RCT's, observationele studies en literatuurreviews. Er wordt niet aangegeven wat het niveau van het wetenschappelijk bewijs is.

Noot: Gesponsord door Genentech

6. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop in adult growth hormone deficiency. Growth Hormone Research Society (GRS). J Clin Endocrinol Metab 1998
Zie Guidelines on Growth Hormone Therapy van CREST 2000.

7. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Growth Hormone Research Society (GRS). Ho. Eur J Endocrinol 2008

Deze richtlijn van de GRS is een herziene versie van de richtlijn die in 1998 verscheen (zie Guidelines on Growth Hormone Therapy van CREST). Er wordt beschreven dat GH-behandeling de botdichtheid doet toenemen en de cardiovasculaire risicofactoren doet verbeteren. GH-behandeling heeft als doel de metabole, functionele en psychologische afwijkingen die geassocieerd zijn met GHD te corrigeren. Lichaamssamenstelling, botdichtheid, cardiovasculaire risicofactoren en kwaliteit van leven moeten jaarlijks gecontroleerd worden. Er wordt aanbevolen dat alle patiënten met ernstige GHD behandeld moeten worden met GH. Deze richtlijn is gebaseerd op een systematische review en een literatuurreview. Er wordt niet aangegeven wat het niveau van het wetenschappelijk bewijs is.

Noot: Gesponsord door verschillende farmaceutische bedrijven

8. Canadian guidelines for the management of adult growth hormone deficiency. Ur et al. Clin Invest Med 2006

Deze richtlijn, gebaseerd op een consensuswerkgroep van endocrinologen en een commissie met brede expertise, stelt dat het bewijs voor de voordelen van GH-behandeling voornamelijk komt van een aantal RCT's die significante effecten hebben aangetoond op lichaamssamenstelling, vetprofiel, cardiovasculaire risicofactoren, botmineraaldichtheid en psychologische functies. Hoewel veranderingen in vetprofiel, carotid intima media dikte en lichaamssamenstelling suggereert dat GH-behandeling voordelen oplevert betreffende cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit moet dit klinisch gezien nog bewezen worden. Er worden geen duidelijke aanbevelingen gedaan. Deze richtlijn is gebaseerd op een systematische review, uitgevoerd door de werkgroep. De meerderheid van het wetenschappelijk bewijs is van graad C of minder, wat inhoudt dat het niveau van wetenschappelijk bewijs zwak is.

9. Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. Giustina et al. J Endocrinol Invest 2008

Deze richtlijn gaat in op het effect van GH-behandeling op de botgezondheid en kwaliteit van leven. Er wordt gesteld dat GH-behandeling een positief effect heeft op de botmassa en botdichtheid, maar dat het onduidelijk is of ze botfracturen kan voorkomen. Betreffende de kwaliteit van leven wordt er gesteld dat GH-behandeling vooral verbeteringen oplevert omtrent het welbevinden. Er worden geen duidelijke aanbevelingen gedaan. Er wordt geconcludeerd dat er beter onderzoek uitgevoerd moet worden. De richtlijn is gebaseerd op verschillende RCT's, observationele studies en (systematische) reviews van de literatuur. Er wordt niet aangegeven wat het niveau van het wetenschappelijk bewijs is.

Noot: Gesponsord door Ipsen Pharmaceuticals

Conclusies richtlijnen

- GH-behandeling is geïndiceerd voor volwassenen met ernstige GHD, met name ter verbetering van de kwaliteit van leven.

Wetenschappelijk bewijs uit systematische reviews

Voor de verdere uitwerking van de uitgangsvraag is er gezocht naar systematische reviews in de Cochrane Library, Trip database voor Evidence Based Medicine, en PubMed met trefwoord 'growth hormone deficiency' (maart 2009). Dit leverde zes systematische reviews op:

1. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. Bryant et al. Health Technol Assess 2002
2. Differential effect sizes of growth hormone replacement on quality of life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. Deijen et al. Health Qual Life Outcomes 2005
3. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Maison et al. Circulation 2003
4. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. Maison et al. J Clin Endocrinol Metab 2004
5. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. Widdowson et al. J Clin Endocrinol Metab 2008
6. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Davidson et al. Clin Endocrinol 2004

1. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. Bryant et al. Health Technol Assess 2002

In deze systematische review van Bryant et al. zijn verschillende meta-analyses verricht naar het effect van GH-behandeling op de kwaliteit van leven. Ten eerste is er gekeken naar de kwaliteit van leven gemeten door middel van het Nottingham Health Profile (NHP). De NHP bestaat uit zes verschillende dimensies, namelijk energie, pijn, emotionele reacties, slaap, sociale isolatie en fysieke mobiliteit. Vier RCT's hebben de grootte van het effect van GH-behandeling voor deze individuele dimensies gepresenteerd en zijn opgenomen in de meta-analyse. Er is alleen een significante verbetering in kwaliteit van leven gevonden voor sociale isolatie (weighted mean difference (WMD): -0.26; 95% CI: -0.39– -0.12). Voor de overige vijf dimensies werd een niet-significante verslechtering in kwaliteit van leven gevonden. Tevens is er gekeken naar de kwaliteit van leven gemeten door middel van General Health Questionnaire (GHQ). In een meta-analyse van twee studies die GHQ-scores rapporteerden was GH-behandeling geassocieerd met een niet-significante verslechtering van kwaliteit van leven (WMD: 5.08; 95% CI: -2.76–12.92). Bovendien zijn twee studies gepoold die als uitkomstmaat voor kwaliteit van leven de Hamilton Depression Scale (HDS) hebben gebruikt. GH-behandeling was geassocieerd met een niet-significante verbetering (WMD: -2.43; 95% CI: -4.94– 0.07). Als laatste zijn twee studies gepoold die het Psychological General Well-Being (PGWB) schema hebben gebruikt. Eveneens was GH-behandeling geassocieerd met een niet-significante verbetering in kwaliteit van leven (WMD: 2.14; 95% CI: -4.10–8.38). Concluderend zijn er kleine aanwijzingen dat GH-behandeling de kwaliteit van leven zou kunnen verbeteren, hoewel de meeste veranderingsscores klein waren en slechts een aantal significant. Er is geen consistent bewijs dat GH-behandeling de kwaliteit van leven verbetert.

2. Differential effect sizes of growth hormone replacement on quality of life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. Deijen et al. Health Qual Life Outcomes 2005

Deze systematische review van Deijen et al. heeft 15 RCT's geïncludeerd in verschillende meta-analyses naar het effect van GH-behandeling op de kwaliteit van leven, psychologisch welbevinden en gezondheidsstatus. GH-behandeling was significant geassocieerd met een lichte verbetering in kwaliteit van leven (standardized mean difference (SMD): 0.18; 95% CI: 0.07–0.29), een gemiddelde verbetering in psychologisch welbevinden (SMD: 0.47; 95% CI: 0.36–0.57) en een lichte verbetering in gezondheidsstatus (SMD: 0.26; 95% CI: 0.15–0.37). Er wordt geconcludeerd dat GH-behandeling een positief effect heeft op het welbevinden, gevolgd door gezondheidsstatus en kwaliteit van leven. De frequent gerapporteerde effecten van GH-behandeling op kwaliteit van leven zouden overschat kunnen zijn en vooral het effect op welbevinden weerspiegelen.

3. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Maison et al. Circulation 2003

In deze systematische review van Maison et al. is een meta-analyse van 16 RCT's verricht naar het effect van GH-behandeling op cardiale parameters vastgesteld door middel van echocardiografie. De volgende cardiale parameters zijn onderzocht: linker ventrikel massa (LVM), interventrikel septum dikte (IVS), linker ventrikel posterior wand (LVPW), linker ventrikel eind systolische diameter (LVESD), linker ventrikel eind diastolische diameter (LVEDD), slagvolume, E/A ratio, isovolumetrische relaxatietijd (IRT) en fractionele verkorting (FS). GH-behandeling was significant geassocieerd met een toename in LVM (WMD: 10.8 g; SD: 9.3), IVS (WMD: 0.28 mm; SD: 0.38), LVPW (WMD: 0.98 mm; SD: 0.38), LVEDD (WMD: 1.34 mm; SD: 1.13) en slagvolume (WMD: 10.3 ml; SD: 8.7). LVESD, E/A ratio en FS waren niet-significant verbeterd door GH-behandeling en IRT was niet-significant verslechterd door GH-behandeling. Deze meta-analyse suggereert dat GH-behandeling een positief effect heeft op LVM, IVS, LVPW, LVEDD en slagvolume, maar geen significante impact heeft op systolische parameters.

4. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. Maison et al. J Clin Endocrinol Metab 2004

Deze systematische review van Maison et al heeft 37 RCT's geïnccludeerd in meta-analyses naar het effect van GH-behandeling op de cardiovasculaire risicofactoren lean body mass, vetmassa, BMI, triglyceriden level, cholesterol level (HDL, LDL, totaal), diastole bloeddruk, systole bloeddruk, glycemie en insulinemie. GH-behandeling verlaagde significant het LDL cholesterol (WMD -0.5 mmol/L; SD 0.3), totaal cholesterol (WMD -0.3 mmol/L; SD: 0.3), vetmassa (WMD: -3.1 kg; SD: 3.3) en diastole bloeddruk (WMD: -1.8 mm Hg; SD: 3.8). Overigens was het significant geassocieerd met een toename in lean body mass (WMD: 2.7 kg; SD: 2.6), plasma glucose (WMD: 0.2 mmol/L; SD: 0.1) en plasma insuline (WMD: 8.7 pmol/L; SD: 7.0). Deze effectmaten bleven significant positief geassocieerd in RCT's met lage doseringen en lange duur van de GH-behandeling. GH-behandeling was niet-significant geassocieerd met een afname in BMI en een toename in triglyceriden level, HDL cholesterol en systole bloeddruk. Concluderend laat deze systematische review een klein maar significant positief effect zien van GH-behandeling op lean body mass, vetmassa, LDL en totaal cholesterol en diastole bloeddruk.

5. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. Widdowson et al. J Clin Endocrinol Metab 2008

Deze systematische review van Widdowson et al heeft 11 RCT's geïnccludeerd in een meta-analyse naar het effect van GH-behandeling op het uithoudingsvermogen, gemeten door middel van VO_2 max, maximale kracht output of maximale hartslag. Voor deze verschillende maten van uithoudingsvermogen gecombineerd was GH-behandeling significant geassocieerd met een verbetering in uithoudingsvermogen (WMD 0.32; 95% CI: 0.08–0.56). Betreffende VO_2 max en maximale kracht output was GH-behandeling eveneens significant geassocieerd met een verbetering in uithoudingsvermogen (WMD 0.34; 95% CI: 0.07–0.62 en WMD 0.4; 95% CI: 0.06–0.74). GH-behandeling was niet-significant geassocieerd met een verbetering in uithoudingsvermogen gemeten door middel van maximale hartslag (WMD 0.36; 95% CI: -0.17–0.89). Er wordt geconcludeerd dat er sterk bewijs is dat GH-behandeling het uithoudingsvermogen verbetert bij patiënten met GHD.

6. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Davidson et al. Clin Endocrinol 2004

In deze systematische review van Davidson et al. zijn 10 RCT's geïnccludeerd in een meta-analyse naar het effect van GH-behandeling op de botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom, femorale nek en totale lichaam. GH-behandeling was significant geassocieerd met een toename in BMD van de lumbale wervelkolom na 6 en 12 maanden (WMD: 0.01 g/cm^2 ; 95% CI: 0.00–0.03), na 18 maanden (WMD: 0.02 g/cm^2 ; 95% CI: 0.01–0.04) en na 24 maanden (WMD: 0.03 g/cm^2 ; 95% CI: 0.02–0.05). GH-behandeling was niet-significant geassocieerd met een toename in BMD van de femorale nek en totale lichaam na 6, 12, 18 en 24 maanden. Concluderend zijn er aanwijzingen dat GH-behandeling een klein positief effect heeft op de BMD van de lumbale wervelkolom. Er zijn geen aanwijzingen voor een positief effect van GH-behandeling op de BMD van de femorale nek en het totale lichaam. Echter, de meeste RCT's waren van slechte kwaliteit waardoor de resultaten van de RCT's met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Er wordt geconcludeerd dat er te weinig wetenschappelijk bewijs is voor osteopenie als indicator voor GH-behandeling bij patiënten met GHD.

Conclusie systematische reviews

Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen in systematische reviews van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in kwaliteit van leven. Er zijn 2 systematische reviews verricht waarbij tegenstrijdige resultaten zijn gevonden. In de systematische review van Bryant et al (2002) is in 1 van de 9 meta-analyses een significante verbetering in kwaliteit van leven gevonden. De overige meta-analyses vonden een niet-significante verslechtering (in 6) dan wel een niet-significante verbetering (in 2). In de systematische review van Dijen et al
--------------------------	--

	(2005) is er in 3 verschillende meta-analyses een significante verbetering in kwaliteit van leven gevonden. Echter, de klinische relevantie is onbekend (Bryant 2002, Dijen 2005).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in cardiale parameters LVM, IVS, LVEDD en slagvolume. Echter, de klinische relevantie is onbekend. Voor de cardiale parameters LVEDD, E/A ratio en FS is een niet-significante verbetering gevonden (Maison 2003).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een positief effect op cardiovasculaire risicofactoren LDL cholesterol, totaal cholesterol, vetmassa, diastole bloeddruk en lean body mass. Echter, de klinische relevantie is onbekend. GH-behandeling was niet-significant geassocieerd met een afname in BMI en een toename in triglyceriden level, HDL cholesterol en systole bloeddruk (Maison 2004).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in uithoudingsvermogen. Echter, de klinische relevantie is onbekend (Widdowson 2008).
Niveau 1	Het is aangetoond in een systematische review van RCT's dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met een verbetering in botdichtheid van de lumbale wervelkolom. Echter, de klinische relevantie is onbekend. GH-behandeling was niet-significant geassocieerd met een toename in botdichtheid van de femorale nek en totale lichaam (Davidson 2004).
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen dat GH-behandeling bij volwassenen met GHD geassocieerd is met de preventie van hartinfarcten, hartfalen, cardiale dood en botbreuken.

Uitgangsvraag:

- **Wat is het effect van groeihormoonbehandeling bij volwassen overlevenden van kinderkanker op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico of botdichtheid?**

Ter beantwoording van deze vraag is er gezocht naar RCT's waarbij de patiëntenpopulatie bestaat uit volwassen overlevenden van kinderkanker met GHD. Er is een brede, sensitieve therapiezoekende zoektocht gedaan in PubMed met als zoekterm 'growth hormone' AND 'childhood cancer survivors'. Dit leverde geen relevante RCT's op. Er kunnen daarom geen conclusies getrokken worden over het effect van GH-behandeling bij volwassen overlevenden van kinderkanker op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico of botdichtheid.

REFERENTIES

- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. *Endocr Pract* 2003;9(1):64-76.
- Bryant J, Loveman E, Chase D, Mihaylova B, Cave C, Gererd K, Milne R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(19).
- Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST). Guidelines on Growth Hormone Therapy 2000:1-28.
- Davidson P, Milne R, Chase D, Cooper C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004;60:92-98.
- Deijen JB, Arwert LI, Witlox J, Dren ML. Differential effect sizes of growth hormone replacement on quality of life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:63.
- Giustina A, Barkan A, Chanson P, Grossman A, Hoffman A, Ghigo E, et al. Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. *J Endocrinol Invest* 2008;31:820-838.
- Growth Hormone Research Society (GRS). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-381.
- Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.
- Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108(21):2648-2652.
- Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2192-2199.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1221-1234.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. London (UK) National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Technology Appraisal* 2003;64:1-34.
- Society for Endocrinology. The use of growth hormone replacement in adult patients with severe growth hormone deficiency. 2000:1-5.
- Ur E, Serru O, Legg K, Murphy LJ, Ezzat S. Canadian guidelines for the management of adult growth hormone deficiency. *Clin Invest Med* 2006;29:83-90.
- Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4413-4417.

Zoekstrategie en opbrengst

Uitgangsvraag:

- **Wat is het effect van groeihormoonbehandeling bij volwassenen op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico of botdichtheid?**

Zoekterm: groeihormoondeficiëntie/growth hormone deficiency

24 maart 2009

Nationale richtlijnen

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
 - Geen hits
- Nederlandse Internisten Vereeniging (NIG)
 - Geen hits
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
 - Geen hits

Internationale richtlijnen

- US National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov)
 - 39 hits; 1 relevant
 - Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Endocrine Society 2006
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)
 - 4 hits; 2 relevant
 - Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Endocrine Society 2006
 - Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2003
- Trip database voor Evidence Based Medicine (www.tripdatabase.com)
 - 23 hits; 4 relevant
 - Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Endocrine Society 2006
 - Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2003
 - Guidelines on Growth Hormone Therapy. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST) 2000
 - The use of growth hormone replacement in adult patients with severe growth hormone deficiency. Society for Endocrinology 2000
- American Association of Clinical Endocrinologists
 - 1 relevant
 - American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2003
- Growth Hormone Research Society
 - 2 relevant
 - Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop in adult growth hormone deficiency. Growth Hormone Research Society (GRS) 1998
 - Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Growth Hormone Research Society (GRS) 2008

Evidence based summaries

- Clinical Evidence database
 - Geen hits

Systematische reviews

- The Cochrane Library
 - Cochrane systematic reviews: 2 hits; 0 relevant
 - Other systematic reviews: 3 hits; 3 relevant
 - Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Maison et al. Circulation 2003
 - Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Davidson et al. Clin Endocrinol 2004
 - Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. Maison et al. J Clin Endocrinol Metab 2004
- Trip database voor Evidence Based Medicine
 - 31 hits; 3 relevant
 - Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Maison et al. Circulation 2003
 - Recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with age-related GH deficiency. Blue Cross Blue Shield Association (*Resultaten niet gerapporteerd, deze publicatie nergens te vinden*)
 - Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. Bryant et al. Health Technol Assess 2002

PubMed search met filter voor systematische reviews

- 87 hits, 7 relevant
 - The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. Widdowson et al. J Clin Endocrinol Metab 2008
 - Canadian guidelines for the management of adult growth hormone deficiency. Ur et al. Clin Invest Med 2006
 - Differential effect sizes of growth hormone replacement on Quality of Life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. Deijen et al. Health Qual Life Outcomes 2005
 - Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Maison et al. Circulation 2003
 - Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Davidson et al. Clin Endocrinol 2004
 - Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. Maison et al. J Clin Endocrinol Metab 2004
 - Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. Bryant et al. Health Technol Assess 2002

Extra gevonden

- Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. Giustina et al. J Endocrinol Invest 2008

Totaal aantal relevante richtlijnen: 9

Totaal aantal relevante systematische reviews: 6

Uitgangsvraag:

- **Wat is het effect van groeihormoonbehandeling bij volwassen overlevenden van kinderkanker op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico of botdichtheid?**

7 april 2009

PubMed search naar evidence voor effect GH-behandeling bij overlevenden van kinderkanker.
Zoekterm: 'growth hormone' AND 'childhood cancer survivors' in Clinical Queries therapy (sensitive search)

PubMed search childhood cancer survivors

- 100 hits, 0 relevant

13-7-2009

Bijlagen Longen

Rapport CBO (maart 2009)

Dr. P. Post

Redactie: dr. L. Kremer, dr. A. Postma

Uitgangsvraag: Wat is het beloop in de tijd van de longfunctieafwijkingen bij overlevenden van kinderkanker?

Methode

Pubmed en Embase werden doorzocht op relevante artikelen (zie zoekstrategie). De inclusiecriteria waren:

Overlevenden meer dan 5 jaar na therapie voor kinderkanker

Uitkomst is longfunctie of klinische afwijkingen t.a.v. longfunctie.

Resultaten

Twintig artikelen werden full-text beoordeeld. Na exclusie van 4 artikelen (3 waren narratieve reviews, 1 alleen over kortetermijn-effecten) bleven er 16 over. De belangrijkste kenmerken van deze artikelen zijn samengevat in tabel 2. In de meeste artikelen werd de prevalentie of de incidentie van longafwijkingen gerapporteerd. Bij de meeste studies werd de gemeten longfunctie gerelateerd aan referentiewaarden van leeftijdgenoten. Afwijkend waren patiënten die <80-85% van de referentiewaarden haalden. In een groot aantal werden bovendien risicofactoren gerapporteerd. Informatie over het beloop van longfunctiestoornissen werd gerapporteerd in slechts enkele artikelen.

Tabel 1: Exclusies

Auteur	jaar	Reden exclusie
Gower	2007	Narrative review
Dickerman	2007	Narrative review
Yahalom	2008	Narrative review
Peters	1988	Kortetermijnlongeffecten van beademing

Prevalentie van longafwijkingen

In de verschillende geïnccludeerde studies worden na een follow-up van gemiddeld minstens 10 jaar bij 9-38% obstructieve longafwijkingen vastgesteld en bij 10-28% restrictieve longafwijkingen (Hoffmeister 2006, Leung 2007, Greenfield 2006). Een gestoorde diffusiecapaciteit werd gevonden in 20% tot >50% van de patiënten (Leung 2007, Fulgoni 1999). Overigens gaan de meeste longfunctiestoornissen niet gepaard met door de patient gerapporteerde symptomen (Lackner 2000, Nysom, 1996, Savani, 2006).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat longfunctiestoornissen regelmatig voorkomen bij overlevenden van kinderkanker. De prevalentiecijfers lopen uiteen van 9-38% (obstructieve), 10-28% (restrictieve) en 20 tot >50% (diffusiestoornissen) (B Hoffmeister 2006, B Leung 2007, B Greenfield 2006, B Fulgoni 1999).
-----------------	--

Longfibrose werd door Punyko et al bij 3% van de patiënten gevonden. O'Driscoll et al rapporteren in een follow-up van een RCT met carmustine als onderdeel van de behandeling echter onder de 17 overlevenden 2 sterfgevallen ten gevolge van longfibrose kort na de behandeling en nog eens 6 sterfgevallen na gemiddeld 17 jaar follow-up (O'Driscoll 1995).

Risicofactoren

Uit de verschillende studies kwamen de volgende risicofactoren naar voren:

Voor restrictieve longziekte: total body irradiation, scleroderma, AML, en autologe transplantatie.

Voor obstructieve longziekte: tijd na transplantatie > 20 jaar, GVHD (Hoffmeister 2006).

Voor longfibrose: borstwandbestraling, cisplatin (Mertens 2002), maar niet bleomycine (Punyko 2005).

In een studie werden aanwijzingen gevonden dat pre-existente longafwijkingen voorspellend zijn voor late longafwijkingen (Savani 2006).

Conclusie

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de kans op restrictieve longfunctiestoornissen verhoogd is na behandeling met TBI, BCNU, busulfan.</p> <p>Obstructieve stoornissen worden gezien bij chronische GVHD en na behandeling met bleomycine, cyclofosfamide en thoraxbestraling</p> <p>(B Hoffmeister 2006, B Mertens 2002, B Savani 2006).</p>
-----------------	---

Beloop

Savani et al rapporteerden een verslechtering in de longfunctie (obstructieve en restrictieve component) onmiddellijk na met BMT behandelde hematologische patiënten, maar een verslechtering in de diffusiecapaciteit werd pas na 1 jaar gezien. De afname in longfunctie werd waargenomen tot 6 jaar na BMT (Savani 2006). Karasch et al vonden een verslechtering in de longfunctie (inclusief diffusiecapaciteit) van met chemotherapie behandelde patiënten met osteosarcoom 8-12 maanden na diagnose, gevolgd door een gedeeltelijk herstel in de periode tussen 1 en 10 jaar na diagnose. (Karasch 1996). Ook Nysom et al rapporteerden een gedeeltelijk herstel bij overlevenden van leukemie/lymfoom na een verslechtering in het eerste jaar na beenmergtransplantatie, maar deze studie had te kampen met grote uitval (Nysom 1996).

Conclusie

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat longfunctiestoornissen bij kinderen behandeld voor kanker in de eerste jaren na de behandeling gedeeltelijk kunnen herstellen, maar dat een verdere afname in de longfunctie tot 6 jaar na de behandeling mogelijk is</p> <p>(B Savani 2006, B Karasch 1996, B Nysom 1996).</p>
-----------------	---

Referenties

Fulgoni P, Zoia MC, Corsico A, et al. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Chest 1999;116:1163-1167.

Greenfield DM, Wright J, Brown JE, et al. High incidence of late effects found in Hodgkin's lymphoma survivors, following recall for breast cancer screening. Br J Cancer 2006;94:469-472.

- Hoffmeister PA, Madtes DK, Storer BE, Sanders JE. Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:594-606.
- Kharasch VS, Lipsitz S, Santis W, Hallowell JA, Goorin A. Long-term pulmonary toxicity of multiagent chemotherapy including bleomycin and cyclophosphamide in osteosarcoma survivors. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:85-91.
- Lackner H, Benesch M, Schagerl S, Kerbl R, Schwinger W, Urban C. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr* 2000;159:750-758.
- Leung W, Ahn H, Rose SR, et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:215-224.
- Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002;95:2431-2441.
- O'Driscoll BR, Kalra S, Gattamaneni HR, Woodcock AA. Late carmustine lung fibrosis. Age at treatment may influence severity and survival. *Chest* 1995;107:1355-1357.
- Oguz A, Tayfun T, Citak EC, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:699-703.
- Punyko JA, Mertens AC, Gurney JG, et al. Long-term medical effects of childhood and adolescent rhabdomyosarcoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:643-653.
- Nysom K, Holm K, Hesse B, et al. Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. *Arch Dis Child* 1996;74:432-436.
- Nysom K, Holm K, Hertz H, Hesse B. Risk factors for reduced pulmonary function after malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:240-248.
- Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br J Cancer* 1998;78:21-27.
- Shaw NJ, Tweeddale PM, Eden OB. Pulmonary function in childhood leukaemia survivors. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:149-154.
- Shaw NJ, Eden OB, Jenney ME, et al. Pulmonary function in survivors of Wilms' tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8:131-137.
- Savani BN, Montero A, Srinivasan R, et al. Chronic GVHD and pretransplantation abnormalities in pulmonary function are the main determinants predicting worsening pulmonary function in long-term survivors after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1261-1269.

Tabel 2: Evidence tabel geïnccludeerde studies

Auteur, jaar	N/populatie	Behandeling	Design; kwaliteit	Follow-up	Outcome assessment	Incidentie/prevalentie longafwijkingen	Risicofactoren/beloop Multivariaat = M
Hoffmeister 2006	215 pediatric patients (0-18 jr) > 5 yrs after myeloablative HCT	Diverse chemo, vooral cyclofosfamide en busulfan, en/of bestraling	Dwarsdoorsnede onderzoek; wel enige selectiebias. Deelnemers verschilden van niet-deelnemers	5->20 jaar	Spirometry, longvolume	28% restrictieve longziekte 9% obstructieve longziekte 3% gemengde longziekte	M Restrictieve longziekte: TBI: ¹ OR 22; CI 3.9-120 Scleroderma/contractuur OR 5.4; CI 1.8-16. Autologe transplantatie OR 5.5; CI 1.4-22 AML: OR 0.1 ; CI 0.0-0.7 Obstructieve longziekte: tijd na transplantatie > 20 jr: OR 15; CI 3-74 GVHD: OR 4.4; CI 1.6-12
Fulgoni 1999	44 ALL patients (6-23 jr)	A: 21 Intensive BFM ² chemoT; B: 23 chemo+BMT	dwarsdoorsnede	2-10 jaar	Longfunctie-testen	Groep A 20% gestoorde diffusiecapaciteit Groep B: >50% gestoorde diffusiecapaciteit Geen symptomatische longafwijkingen	
Mertens 2002	12390 childhood	Various	Retrospectief cohort met	≥ 5 jaar	Vragenlijst: zelf-	Relatief risico (95% CI) t.o.v. controles	M RR longfibrose Borstwandbestraling

¹ Total body irradiation

² Berlin, Frankfurt, Munster

	cancer survivors <21 yrs at diagnosis		agematched controls; geen info over beloop		gerapporteerde Longafwijkingen	Longafwijking Longfibrose Pneumonie Pleuritis Etc.	Tot 5 jr na behandeling 13 (8-22) 5.2 (2.3-11) 1.8 (1.2-2.6)	>5jr na behandeling 3.4 (2.1-5.5) 4.9 (2.6-9.2) 1.4 (1.1-1.8)	4.3; CI 2.9-6.6 ↑ 15 jr na diagnose +/- chemo Cisplatin 2.5; CI 1.4-5.3 RR chronische hoest bij doxorubicin 1.4; CI 1.1-1.8 Etoposide 1.6; CI 1.1-1.8 ↑RR Bronchitis bij bleomycine, cyclofosfamide en borstwandbestraling
Oguz 2007	75 kinderen met m.Hodgkin of NHL	HD: COPP/ABVD NHL: divers	Retrospectief cohort?	5 jaar?	Longfunctie-testen	Geen chron. respiratoire symptomen; 13% had een afwijking in de longfunctie			Geen verschil HD en NHL

Auteur	N/populatie	Behandeling	Design/kwaliteit	Follow-up	Outcome assessment	Incidentie/prevalentie longafwijkingen	Risicofactoren/ beloop
Nysom 1996	25 van 29 overlevende kinderen met leukemie/lymfoom	Cyclofosfamide, TBI ³ en allogene beenmergtranspl.	Prospectief. Vage studie van matige kwaliteit	7.5 jaar (4-12.6)	Longfunctie TESTEN jaarlijks tot 3 jaar maar vaak incompleet	Meeste patiënten ⁴ hadden ↓ longcapaciteit, FVC ⁵ FeV ₁ ; geen symptomen	Beloop: visuele inspectie van plots: meesten: ↑ of =
Greenfield 2006	58 vrouwen <35 jaar met m.Hodgkin	Mantelbestraling 35 Gy; 5 27-38.5 Gy + 42 ook chemo (LOPP, MOPP)	Dwarsdoorsnede onderzoek	?	Spirometrie en TLCO (diffusie)	14 (24%) luchtweg-obstructie; 6 (10%) restrictieve longafwijking	
Leung 2007	155 kinderen (0.5-21 jr)	Allogene BMT	Prospectief; echter geen info over beloop	3-16 jaar mediaan: 9 jaar	Jaarlijks longfunctie testen	Cum incidentie na 10 jr FeV ₁ /FVC < 85%: 38% TLC ⁶ < 80% pred. 40% D _L CO ⁷ < 80% pred.: 47%	M TBI, vrouwelijk geslacht, thiotepa risicofactoren voor restrictieve, obstructieve en diffusiestoornis, GVHD voor diffusiestoornis
Lackner 2000	223 overlevenden van kinderkanker	69% multimodulaire therapie	Prospectief cohort zonder controlegroep	5 jaar (0-10)	Jaarlijks spirometrie, maar geen info over beloop	12 (5%) met longafw.: 7 (3%) had asymptom. milde-matige reductie in FeV ₁ /FVC ratio	
Karasch 1996	35 (78%) van 45 kinderen (4-18 jr)	Bleomycin, cisplatin, cyclofosfamide,	Prospectief; gegevens		1-5 mnd, 8-12 mnd, 1-2, >2		Beloop: verslechtert 1-12

³ Total body irradiation

⁴ □ Generally reduced □

⁵ Forced vital capacity

⁶ Total lung capacity

⁷ Koolmonoxide diffusiecapaciteit

	met osteosarcoom	methotrexaat, actinomycin 9-12 mnd	beschikbaar bij 24-43%		jaar na diagnose		mnd na diagnose, daarna verbetering. Zie tabel I op blz. 8
Shaw 1989	38 van 59 kinderen met ALL (2-11 jaar)	Chemo+ schedelbestaling (UKALL)	Dwarsdoorsnede onderzoek	6 jaar (1/4-14jr)	Vragenlijst + longfunctie testen	17 van 26 patiënten hadden een of meer longfunctiestoornissen, de meeste symptoomloos.	
Shaw 1991	43 van 47 kinderen < 18 jaar met Wilms' tumor	Allen vincristine, 27 actinomycin-D / adriamycine, 5 cyclofosfamide en 20/43 bestraling	Dwarsdoorsnede	3-8 jaar	X-thorax + longfunctie testen	15/23 niet bestraald, 8/17 flankbestraald en 3/3 whole lung irrad. Hadden respiratoire symptomen	
Nysom 1998	94 patiënten <14 jr in remissie na ALL	Chemotherapie en schedelbestraling	Retrospectief	1-18 jaar	Longfunctie testen	10 (11%) hadden longklachten (dyspnoe, nachtelijke hoest) slechts 4 hadden ↓ longfunctie TESTEN ⁸	Leeftijd bij diagnose en follow-up duur geen risicofactor..9/10 survivors met verminderde TLC hadden hoog risico protocol uit 1980s (univariaat?)
O'Driscoll 1995	17 kinderen met hersentumor	Chirurgie, radiotherapie, carmustine	Follow-up van RCT	17 jaar	Longfunctie testen	2 † met vroege en 6 † door late longfibrose	Behandeling <6 jaar sterkans longfibrose ↑(p=0.03; univariaat)
Punyko 2005	606 overlevenden van kinderkanker <21 jr	Diverse combinaties van chirurgie, chemo- en radiotherapie	Prospectief ⁹ met controlegroep	15 (5-29) jaar	Vragenlijst + medisch dossier	Longfibrose bij 3% (1% bij controles)	Geen beloop- info

⁸ 2 obstructive; 1 restrictive; 18 appeared restrictive

⁹ Maar niet met geplande outcome assessment

Savani 2006	69 patiënten (10-68 jaar) met hematologische maligniteit	Beenmergtransplantatie, chemotherapie, bestraling	Prospectief, geen controles	7.5 (5-13) jaar	3 maand-jaarlijks longfuncties testen	31 (45%) ↓longfunctie; 25 (36%) restrictief, 6 (9%) obstructief. 12 (17% symptomatisch) 8 restrictief; 4 obstructief.	M Late ↓ longfunctie: longfunctie ↓ pre-transplantatie RR 7 (CI 1.3-42) GVHD 16 (CI 2.9-68) Beloop: zie, blz 8
Nysom 1998 MP Oncology	41 overlevenden (4-15 jaar) van m.Hodgkin of non-Hodgkinlymfoom	Chemotherapie of thoracale bestraling en chemotherapie	Retrospectief cohort	11 (2-24) jaar	longfunctie testen	7 (17%) met milde respiratoire klachten. FVC, FEV1 en TLC gemiddeld lager	

Beloop van de longfunctie volgens Savani et al, 2006

Table 4. Serial PF Measurements in Patients with Abnormal PF before Transplantation*

PF before Transplantation	Before SCT	1 y	3 y	5 y	6 y	7 y
DLCO <80% predicted (n = 11)	11	10	8	10	6	5
DLCO	73 ± 2.0	77 ± 2.4	70 ± 3.5	66 ± 3.2	60 ± 3.3	61 ± 5.3
FEV ₁	88 ± 4.8	85 ± 4.7	85 ± 5.0	83 ± 5.2	69 ± 7.7	69 ± 10.6
TLC	86 ± 2.5	83 ± 3.5	84 ± 4.9	80 ± 5.9	71 ± 6.7	71 ± 9.2
FEV₁ <80% predicted (n = 8)	8	8	6	7	3	4
DLCO	90 ± 8.9	74 ± 6.3	76 ± 6.1	68 ± 10.4	61 ± 1.3	59 ± 0.3
FEV ₁	73 ± 1.7	76 ± 5.7	74 ± 3.4	69 ± 3.2	65 ± 13.7	57 ± 4.1
TLC	87 ± 2.2	83 ± 4.8	83 ± 3.5	78 ± 7.1	70 ± 12.9	70 ± 8.2

PF indicates pulmonary function; SCT, stem cell transplantation; DLCO, diffusion capacity for carbon monoxide; FEV₁, forced expiratory volume in the second; TLC, total lung capacity.

*Mean ± SEM.

Karasch 1996. Groep I: 1-5 mnd na diagnose; groep II: 8-12 mnd na diagnose; groep III: 1-10 jaar na diagnose

TABLE I. PFTs (Percent Predicted)*

PFT	Group I (n = 32)	Group II (n = 9)	Group III (n = 9)	P
TLC	96.66 ± 2.36	87.44 ± 4.78	90.22 ± 2.55	.009
FVC	99.64 ± 3.11	91.90 ± 6.81	93.61 ± 2.18	.038
FEV ₁	104.03 ± 3.53	93.50 ± 7.11	95.04 ± 2.12	.001
DLCO	91.88 ± 4.92	76.88 ± 3.24	83.38 ± 3.10	.002
MIP/MEP	108/120	103/124	115/142	

*Group I = 36 PFTs; group II = 20 PFTs; group III = 28 PFTs. Values shown are means ± SE.

Zoekstrategie Longen

PubMed:

Zoeknummer #	Zoekvraag	Aantal hits #
1	vital capacity OR spirometry OR spirometric OR pulmonary toxicity OR lung fibrosis OR pulmonary test OR pulmonary function OR pulmonary dysfunction OR lung dysfunction OR lung function OR Forced Expiratory Volume OR FEV OR respiratory function tests [mh] OR respiratory OR pulmonary fibrosis OR radiation pneumonitis	783075
2	Survivor OR survivors OR Long-Term Survivors OR Long Term Survivors OR Long-Term Survivor OR Survivor, Long-Term OR Survivors, Long-Term OR survivo*	45380
3	((leukemia OR leukemi* OR leukaemi* OR (childhood ALL) OR AML OR lymphoma OR lymphom* OR hodgkin OR hodgkin* OR T-cell OR B-cell OR non-hodgkin OR sarcoma OR sarcom* OR sarcoma, Ewing's OR Ewing* OR osteosarcoma OR osteosarcom* OR wilms tumor OR wilms* OR nephroblastom* OR neuroblastoma OR neuroblastom* OR rhabdomyosarcoma OR rhabdomyosarcom* OR teratoma OR teratom* OR hepatoma OR hepatom* OR hepatoblastoma OR hepatoblastom* OR PNET OR medulloblastoma OR medulloblastom* OR PNET* OR neuroectodermal tumors, primitive OR retinoblastoma OR retinoblastom* OR meningioma OR meningiom* OR glioma OR gliom*) OR (pediatric oncology OR paediatric oncology)) OR (childhood cancer OR childhood tumor OR childhood tumors)) OR (brain tumor* OR brain tumour* OR brain neoplasms OR central nervous system neoplasm OR central nervous system neoplasms OR central nervous system tumor* OR central nervous system tumour* OR brain cancer* OR brain neoplasm* OR intracranial neoplasm*) OR (leukemia lymphocytic acute) OR (leukemia, lymphocytic, acute[mh])	1085561
4	1 and 2 and 3	496
5	4 Limits: Entrez Date from 1988	413
6	4 AND systematic[sb]	5

Embase:

Zoeknummer #	zoekvraag	Aantal hits
1	((Vital adj capacity) or spirometry or spirometric or (pulmonary adj toxicity) or (lung adj fibrosis) or (pulmonary adj test) or (pulmonary adj function) or (pulmonary adj dysfunction) or (lung adj dysfunction) or (lung adj function) or (Forced adj Expiratory adj Volume) or FEV or respiratory or (pulmonary adj fibrosis) or (radiation adj pneumonitis)).mp.	379429
2	(Survivor or survivors or Long-Term Survivors or Long Term Survivors or Long-Term Survivor or survivo\$).mp.	35106
3	(leukemia or leukemi\$ or leukaemi\$).mp.	165060
4	(AML or (childhood adj ALL) or lymphoma or lymphom\$ or hodgkin\$ or T-cell or B-cell or non-hodgkin).mp.	272676
5	(sarcoma or sarcom\$ or Ewing\$ or osteosarcoma or osteosarcom\$ or wilms tumor or wilms\$).mp.	69643
6	(nephroblastom\$ or neuroblastoma or neuroblastom\$ or rhabdomyosarcoma or	66602

	rhabdomyosarcom\$ or teratoma or teratom\$ or hepatoma or hepatom\$ or hepatoblastoma or hepatoblastom\$).mp.	
7	(PNET or medulloblastoma or medulloblastom\$ or PNET\$ or neuroectodermal tumors or retinoblastoma or retinoblastom\$ or meningioma or meningiom\$ or glioma or gliom\$).mp.	50524
8	(neoplasm or neoplasms or neoplas\$ or carcinoma or carcinomas or carcinom\$ or malignancy or malignan\$ or tumour or tumours or tumor or tumors or tumor\$ or tumour\$ or cancer or cancer\$ or oncology or oncolo\$ or pediatric oncology or paediatric oncology or hematologic neoplasms or hematologic malignancy or hematolog\$ or hematooncolo\$ or hemato oncolo\$ or hemato-oncolo\$).mp.	1530337
9	CANCER/ or ONCOLOGY/ or Neoplasm/ or CARCINOMA/ or LEUKEMIA/ or LYMPHOMA/	121739
10	OR/3-9	784742
11	1 and 2 and 10	589
12	Limit 11 to yr="1988-2008"	364

Bijlagen Nieren

Aanvullend evidencerapport

Auteur: dr. J. Burgers

Uitgangsvragen:

Wat is de prognostische waarde van microalbuminurie op nierfalen en hart- en vaatziekten (HVZ)?

Wat is de effectiviteit van medicatie (bijv. ACE-remmers) bij microalbuminurie op hart- en vaatziekten of mortaliteit?

De patiëntenpopulatie betreft niet in het bijzonder de patiënten die nefrotoxische therapie gehad hebben maar alle patiënten bij wie toevallig, of in het kader van preventie van hart- en vaatziekten (screening of keuring), microalbuminurie is geconstateerd. De uitkomstmaten zijn het voorkomen van nierschade en HVZ en niet de langetermijneffecten van nefrotoxische therapie.

Ter beantwoording van deze vragen is eerst in het algemeen gekeken naar bestaande richtlijnen over de follow-up van kinderkanker en naar richtlijnen over cardiovasculair risicomanagement.

Bestaande richtlijnen over follow-up bij kinderkanker

Er is gezocht in de database van de US National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) en van het Guidelines International network (www.g-i-n.net) met de trefwoordencombinatie 'childhood cancer' en 'follow up'. Dit leverde drie mogelijk relevante richtlijnen op:

- Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers - Cure Search Children's Oncology Group – version 3.0 October 2008
- National Collaborating Centre for Cancer. Improving outcomes in children and young people with cancer. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2005
- Long term follow up of survivors of childhood cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004

De eerste richtlijn van de Children's Oncology Group is ontwikkeld vanuit Cure Search, een Amerikaanse charitatieve organisatie, die gefinancierd wordt vanuit giften van particulieren en bedrijven. Zij zijn sterk op de patiënten gericht en produceren ook veel voorlichtingsmateriaal. De richtlijn is met behulp van veel professionals tot stand gekomen. Aan elk hoofdstuk ligt een literatuursearch in MEDLINE ten grondslag met de trefwoorden 'childhood cancer therapy', 'complications', en 'late effects', gecombineerd met trefwoorden voor de therapeutische expositie (p. 27). De referenties bij de gevonden artikelen werden ook gebruikt. De richtlijn zelf is een bijna 200 paginagrote tabel ingedeeld naar 'Therapeutic Agents' met informatie in telegramstijl over 'Potential Late effects', 'Risk Factors', 'Highest risk factors', 'Periodic Evaluation', 'Health Counseling' en 'Further Considerations' en een lijst met referenties. Er is geen beschrijving van de literatuur. Hoewel de procedure dus zorgvuldig lijkt, kan uit de tekst niet worden opgemaakt in hoeverre het 'evidence-based' is. Dit blijkt ook uit het graderingssysteem. De aanbevelingen voor follow-up berusten voornamelijk op consensus en geëxtrapoleerd bewijs. De referenties onderbouwen de nefrotoxiciteit van de therapie die werd ondergaan, maar niet de aanbevelingen voor follow-up. Bij aanwijzingen voor nefrotoxiciteit van de therapie moeten in alle gevallen de bloeddruk en nierfunctie (door middel van 'urinalysis') jaarlijks gecontroleerd worden zonder dat duidelijk is of de kans op achteruitgang groter is dan in de 'normale populatie' en of hiermee verdere schade voorkomen kan worden, eerder dan wanneer er gewacht zou worden totdat er symptomen optreden. Kortom, het bewijs voor nefrotoxische effecten is evident, doch de (secundair) preventieve maatregelen berusten niet op empirische studies.

De overige twee richtlijnen, ontwikkeld door NICE en SIGN, gaan beide niet in op de door ons geformuleerde uitgangsvragen.

Bestaande richtlijnen over cardiovasculair risicomanagement

In de CBO-richtlijn/NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement uit 2006 (www.cbo.nl) wordt zowel aandacht besteed aan de rol van microalbuminurie als risicofactor bij de preventie van hart- en vaatziekten als aan de effectiviteit van ACE-remmers. De richtlijn berust grotendeels op de Europese richtlijn van Third Joint Task Force uit 2003 die inmiddels is herzien (Fourth Joint Task Force, 2007). De laatste richtlijn bespreekt de 'evidence' meer in detail. Ook de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 gaat in op de rol van ACE-remmers in geval van microalbuminurie. We bespreken per uitgangsvraag de aanbevelingen en onderbouwing zoals beschreven in de genoemde richtlijnen. Daarnaast zijn er nog aanvullende literatuurzoekacties gedaan.

1. Wat is de prognostische waarde van microalbuminurie op nierfalen en hart- en vaatziekten?

Aanbevelingen en onderbouwing in richtlijnen

In de CBO-richtlijn/NHG-Standaard Cardiovasculair wordt bepaling van de albumine-excretie in de urine niet aanbevolen bij de risicoschatting, maar wel bij aanwezigheid van verhoogde bloeddruk of diabetes mellitus type 2 (noot 13). De toelichting in noot 16 over het aanvullend onderzoek bij verhoogde bloeddruk vermeldt het volgende:

□[...] De informatie over het serumcreatinine- en het serumkaliumgehalte, de aanwezigheid van microalbuminurie (in het algemeen: verhoogde albumine-excretie) en tekenen van linkerventrikelhypertrofie hebben zowel diagnostische als prognostische betekenis en therapeutische consequenties.

Diagnostische waarde. Een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid (geschat op basis van het serumcreatinine en de formule van Cockcroft-Gault) en microalbuminurie respectievelijk hypokaliëmie kunnen wijzen op nefrogene respectievelijk mineralocorticoïde hypertensie.

Prognostische waarde. Een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid, microalbuminurie en tekenen van linkerventrikelhypertrofie wijzen op eindorgaanschade als gevolg van verhoogde bloeddruk en nierinsufficiëntie.

Therapeutische consequenties. Bij hypokaliëmie zijn thiaziden in principe gecontraïndiceerd, zeker als monotherapie. Bij aanwezigheid van een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid en/of verhoogde albumine-excretie overweegt men behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten (Third Joint Task Force, 2003). □

In de richtlijn van de Fourth Joint Task Force wordt toegelicht dat het risico op HVZ progressief toeneemt vanaf het stadium van microalbuminurie naar het eindstadium van nierfalen (pag. E31). De ontwikkeling van toenemend nierfalen en HVZ verloopt vaak parallel. Met de leeftijd neemt het risico ook toe. In het eindstadium van nierfalen is het risico op HVZ 20 tot 30 keer groter dan in de normale populatie (Berl 2006). Ook voor ogenschijnlijk gezonde mensen geldt een verhoogd risico, aldus de richtlijn, maar het risico is vooral relevant bij mensen met een verhoogde bloeddruk en patiënten bekend met HVZ. Hoe groot het (absolute) risico van microalbuminurie op HVZ bij de verschillende populaties is wordt niet vermeld. Een onderzoek van Fox et al naar de voorspellers van nierziekte in de normale populatie werd een 3 keer verhoogd risico (OR, 2.95; 95% CI, 1.94-4.49) gevonden van een licht verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid (GFR<90 mL/min per 1.73 m²) op nierziekte vergeleken met een normale GFR (Fox 2004). In dit onderzoek werd niet naar de voorspellende waarde van microalbuminurie gekeken.

Aanvullend literatuuronderzoek

Eerst is er gezocht in de Cochrane library naar een systematische review over het onderwerp, doch dit leverde niets op. Een aanvullende zoekactie in Pubmed met de trefwoordenreeks 'microalbumin*'

predict* cardiovascular disease' leverde onder andere een (niet-systematische) review op van McQueen uit 2008. Hierin wordt een aantal onderzoeken uit Denemarken, Noorwegen, Japan, Verenigde Staten en Nederland beschreven naar screening op microalbuminurie in de algemene bevolking. Het Japanse onderzoek is het enige prospectieve onderzoek, de andere zijn cross-sectionele onderzoeken.

In het Nederlandse onderzoek, de PREVEND Study (n=40.856), werd een prevalentie van microalbuminurie gevonden van 7.2%, en na exclusie van diabetes 6.65% (Hillege 2001). Het relatieve risico van microalbuminurie ≥ 20 mg/l op myocardinfarct en beroerte bedroeg 1.29 (95%BI 1.60) respectievelijk 1.58 (95%BI 1.10–2.26), vergeleken met een albumine-excretie < 20 mg/l. Omdat het om een cross-sectioneel onderzoek gaat wordt hieruit geen conclusie getrokken over de voorspellende waarde voor toekomstige morbiditeit.

Een andere publicatie over hetzelfde onderzoek beschrijft de resultaten van een analyse van de mortaliteitscijfers, 3 jaar na de bepaling van de albumine-excretie in de urine (Hillege 2002). Hierbij werd een relatief risico op sterfte door HVZ van 1.29 (95% BI 1.18-1.40) gevonden bij elke verdubbeling van de albumine-excretie. Voor de sterfte door andere oorzaken was het relatieve risico 1.12 (95% BI 1.04-1.21).

Het Japanse onderzoek betreft een follow-upstudie waarbij 56.269 volwassenen werden gescreend op hematurie en proteïnurie (Yamagata 1996). Hieruit werden 177 mensen met proteïnurie (0.3%) geselecteerd en gemiddeld 5.8 jaar gevolgd. De proteïnurie verdween in 23% van de gevallen; 11% ontwikkelde nierinsufficiëntie.

Noot: het artikel van Yamagata et al is niet full-text beschikbaar. Uit het abstract valt niet op te maken welke drempel werd gehanteerd voor het vaststellen van proteïnurie en nierinsufficiëntie.

Niveau 2	Detectie van albumine in de urine in ongeselecteerde populaties is geassocieerd met de ontwikkeling van nierfalen en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. (Hillege 2001, Hillege 2002, Yamagata 1996)
Niveau 2	Er bestaat een dosis-responsrelatie tussen de hoogte van de albumine-excretie en het risico op cardiovasculaire mortaliteit. (Hillege 2002)

Overige overwegingen

Een verhoogde albumine-excretie voorspelt het optreden van nierinsufficiëntie en HVZ, maar de grootte van de kans hangt af van de hoogte van de eiwituitscheiding, waarbij er sprake is van een dosis-responsrelatie. Vanwege de geringe verhoogde kans op HVZ bij asymptomatische microalbuminurie, wordt in de richtlijnen over cardiovasculair risicomanagement geen screening onder de algemene bevolking aanbevolen in het kader van HVZ.

Naar aanleiding van de zogenaamde Niercheck die in 2006 door de Nierstichting Nederland werd gepropageerd, zijn er discussies geweest over de screening op nierziekten en HVZ en de wijze waarop dit zou moeten plaatsvinden. Om een wildgroei aan testen te voorkomen en een eenduidig evidence-based preventiebeleid te stimuleren hebben de Nederlandse Hartstichting, het Diabetesfonds en de Nierstichting Nederland in 2007 het initiatief genomen tot het LekkerLangLeven-programma (www.lekkerlangleven.nl), waarin standaarden voor de preventie van diabetes mellitus, chronisch nierfalen en hart- en vaatziekten in samenhang worden ontwikkeld. De fondsen vinden dat elke Nederlander die tot een risicovolle groep voor de drie ziektes behoort, zijn gezondheidsprofiel voor deze aandoeningen moet kunnen weten via één integrale gezondheidscheck. Deze moet maatgevend worden voor andere checks voor de drie ziektes. Risicovolle groepen zijn daarbij in ieder geval:

- Mensen uit lage SES-groepen, waaronder allochtonen. Zij houden er over het algemeen een ongezondere leefstijl op na dan andere mensen en zijn zich minder bewust van de effecten van hun gedrag op hun eigen gezondheid en de daarmee verhoogde kans op ziekte.
- Mensen van middelbare leeftijd en ouder (ouder dan 45 jaar)
- Mensen met twee of meer risicofactoren

De zogenoemde Checkstandaard die thans nog in ontwikkeling is, beschrijft op wetenschappelijke basis aan welke eisen een goede check moet voldoen, op medische inhoud, risicocommunicatie, nazorg, organisatorische randvoorwaarden en benodigde deskundigheid. De Check wordt multidisciplinair ontwikkeld en zal in jaarversies naar de huidige stand van de wetenschap worden aangepast.

Om te voorkómen dat onnodig veel mensen gecheckt worden, is gekozen voor een trapsgewijze aanpak:

- Vragenlijst
Een gevalideerde vragenlijst dient als eerste filter, zodat alléén de mensen met een verhoogd risico bij de (huis)arts komen voor een verdere check op de drie ziektes.
- Non-invasieve metingen
Bij de (huis)arts worden non-invasieve metingen gedaan en bloed afgenomen. Mensen zonder verhoogd risico zijn voldoende geholpen met een kort leefstijladvies en de aanmoediging om gezond door te leven.
- Non-invasief onderzoek
Bij mensen met een licht verhoogd risico zijn non-invasief onderzoek en aanvullende vragen op leefstijlfactoren gewenst; daarna kan een gericht leefstijladvies gegeven worden en (indien nodig en gewenst) verwezen naar een passend preventieaanbod, zoals een stoppen- met-rokencursus, begeleiding bij gewichtsreductie en begeleid beweegaanbod.

In december 2008 hebben het NHG, de LHV (huisartsen) en NVAB (bedrijfsartsen) het LekkerLangLeven-programma bekrachtigd door het sluiten van een samenwerkingsovereenkomst met de drie fondsen, waarin gestreefd wordt naar gezamenlijke ontwikkeling van inhoudelijke richtlijnen voor de vroege opsporing van deze chronische ziekten. Deze richtlijnen worden gebruikt voor de ontwikkeling van het PreventieConsult voor de eerste lijn. Binnen het Programma LekkerLangLeven vormen ze de basis voor de CheckStandaard, waarin wordt omschreven waaraan een goede check op het risico op deze ziekten moet voldoen

Het PreventieConsult bestaat uit drie modules: Cardiometaboolrisico, Kanker en Psychische aandoeningen. De module Cardiometaboolrisico is als eerste ontwikkeld (www.lekkerlangleven.nl). Anders dan de Checkstandaard is het PreventieConsult alleen gericht op toepassing in de eerstelijnsgezondheidszorg. Ook wordt een toolkit ontwikkeld voor partijen die gezondheidschecks aanbieden.

Uit een vragenlijstonderzoek onder huisartsen (n=330) bleek dat het meten van albuminurie in het kader van vroege opsporing van hart- en vaatziekten, diabetes mellitus en nierziekten maar door 39% van de huisartsen wordt gedaan, terwijl de bloeddruk, het lipidenprofiel en het glucosegehalte in het bloed in 96%, 94% respectievelijk 92% wordt bepaald (Nielen 2008). Bij de implementatie van het testen van albuminurie moet hier rekening mee worden gehouden.

De follow-up van (asymptomatische) patiënten met kinderkanker in het kader van preventie van HVZ zou in principe volgens de Checkstandaard kunnen verlopen. Bij reeds aangetoonde albuminurie of nierschade kan gekozen worden voor een individueel controleschema met een striktere controle, afhankelijk van de ernst van de afwijkingen.

2. Wat is de effectiviteit van medicatie (bijv. ACE-remmers) bij microalbuminurie op hart- en vaatziekten of mortaliteit?

Aanbevelingen en onderbouwing in richtlijnen

De CBO-richtlijn/NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement gaat nauwelijks op deze vraag in. Alleen in noot 16 wordt vermeld:

□ Bij aanwezigheid van een verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid en/of verhoogde albumine-excretie overweegt men behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten (Third Joint Task Force, 2003). □

Uit de tekst van de richtlijn van de Fourth Joint Task Force (2007) blijkt dat de meeste studies naar effecten van ACE-remmers bij microalbuminurie zijn uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus (type 2 en 1), bijv. de HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation 2000). Hierbij werd een gunst

40). In een eerder onderzoek bij patiënten met macroalbuminurie (proteïnurie > 3 g/24 uur) zonder diabetes bleek ramipril de afname van de glomerulaire infiltratiesnelheid duidelijk te vertragen (The GISEN Group 1997). In een meta-analyse naar de effecten van ACE-remmers op de nierfunctie werd geconcludeerd dat de positieve effecten op de nierfunctie bij patiënten met diabetes mellitus waarschijnlijk verklaard worden door het bloeddrukverlagende effect en niet zozeer door een direct 'renoprotectief' effect (Casas 2005). Over patiënten zonder diabetes mellitus kon geen betrouwbare uitspraak worden gedaan vanwege de beperkte patiëntenaantallen van de geïnccludeerde studies.

De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (2006) gaat in noot 65 in op de nierbeschermende effecten van ACE-remmers:

□ Bij diabetespatiënten wordt de keuze voor een bepaald antihypertensivum mede bepaald door het bestaan van micro- of macroalbuminurie [Klungel 2005]. Recente onderzoeken hebben aangetoond dat middelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAS-remmers) zowel de bloeddruk als het eiwitverlies gunstig beïnvloeden. Van ACE-remmers is in diverse onderzoeken aangetoond dat ze de progressie van microalbuminurie naar macroalbuminurie kunnen uitstellen en de regressie naar normoalbuminurie bevorderen, zelfs bij normotensieve patiënten [Romero 1993, Ravid 1996, Sano 1996, Ahmad 1997, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators 2000]. Van All-antagonisten zijn vergelijkbare effecten gevonden [Parving 2001, Brenner 2001, Lewis 2001]. □

Het voorgestelde stappenplan in de NHG-Standaard Diabetes mellitus bij hypertensie luidt als volgt:

- bij patiënten met hypertensie zonder microalbuminurie:
 - stap 1: een thiazidediureticum in een lage dosis
 - stap 2: toevoegen van een ACE-remmer of, als die niet wordt verdragen, van een angiotensine-II-antagonist
 - stap 3: toevoegen van een bètablokker of calciumantagonist
- bij patiënten met hypertensie en microalbuminurie wisselt de volgorde van stap 1 en 2; patiënten zonder hypertensie maar met albuminurie en met een levensverwachting van minimaal tien jaar, worden behandeld met een ACE-remmer, bijvoorbeeld enalapril eenmaal daags 10-20 mg.

Aanvullend literatuuronderzoek

Voor onderzoeken naar het effect van ACE-remmers bij patiënten met microalbuminurie zonder diabetes mellitus is gezocht in de Cochrane library, doch dit leverde niets op. Voordat we verder zoeken in Pubmed bespreken we eerst een ander artikel over de PREVENT IT trial die in de review van McQueen werd aangehaald. Het artikel betreft een verslag van een kosteneffectiviteitsanalyse

naar de effecten van losinopril en pravastatine bij mensen met microalbuminurie zonder andere pathologie (Atthobari 2006). In de trial werden 431 mensen met losinopril (waarvan 216 ook pravastatine kregen) en 433 een placebo (waarvan 217 ook pravastatine kregen). Na een gemiddelde follow-up van 46 maanden werd een niet-statistisch significant verschil gevonden in cardiovasculaire gebeurtenissen tussen de losinopril-arm (3.9%) en de placebo-arm (6.5%) (NNT=38). Bij een dagelijkse uitscheiding van albumine in de urine van 50 mg of meer, bleek er toch sprake te zijn van kosteneffectiviteit (< € 20.000 euro per gewonnen levensjaar). Het 'number needed to screen' is bij een prevalentie van 6.65% van microalbuminurie bij niet-diabeten (Hillege 2001) 570 (38*15). Er zal eerst een groter onderzoek nodig zijn om deze bevindingen te bevestigen. Wellicht dat een aanvullende, specifieke zoekactie in de literatuur hierover uitsluitsel geeft.

Niveau 1	Het is aangetoond dat ACE-remmers bij patiënten met diabetes mellitus en microalbuminurie het risico op HVZ verminderen en de achteruitgang van de nierfunctie vertragen. (HOPE 2000)
Niveau 4	Hoewel er aanwijzingen zijn voor kosteneffectiviteit van de behandeling met ACE-remmers bij mensen met microalbuminurie opgespoord via screening in de algemene bevolking, kan geen betrouwbare uitspraak gedaan worden over de effectiviteit vanwege onvoldoende power van de studies die hierover bekend zijn. (Atthobari 2006)

Overige overwegingen

Voor het beleid bij microalbuminurie bij diabetespatiënten kan de NHG-Standaard Diabetes Mellitus gevolgd worden. Bij niet-diabeten is het nog onduidelijk of ACE-remmers effect hebben. Als de effectiviteit en kosteneffectiviteit bevestigd zouden worden in een groter onderzoek, dan zou er eerst een kostenimpactanalyse gedaan moeten worden om de betaalbaarheid na te gaan, net als bij de bepaling van het beleid bij cardiovasculair risicomanagement. Het gaat immers om zeer grote aantallen mensen die gescreend en eventueel behandeld moeten worden. In het kader van de follow-up van patiënten met kinderkanker gaat het om kleine aantallen. Bij afwezigheid van bewijs van effectiviteit van ACE-remmers bij microalbuminurie (zonder diabetes mellitus) wordt de indicatie voor ACE-remmers bepaald door de bloeddruk en niet door de microalbuminurie. In dat geval kan de CBO-richtlijn/NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement gevolgd worden.

REFERENTIES

- Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, de Vries R, Hillege HL, van Gilst WH, et al.; PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosiopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). *Clin Ther* 2006;28:432-444.
- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14Suppl 2:S1-113.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-850.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-259.

- Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, et al.; Prevend Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-526.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al.; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-1782.
- Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE; Children's Oncology Group. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:724-731.
- McQueen MJ. Evidence for the use of urinary albumin as marker of kidney involvement in unselected populations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:52-56.
- Nielen MMJ, Schellevis FG. Preventie in de huisartsenpraktijk anno 2008: de vroege opsporing van hart- en vaatziekten, diabetes mellitus en nierziekten. Utrecht: NIVEL, 2008.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 Jun 28;349(9069):1857-1863.
- Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
- Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematur and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996;45:281-288.

Bijlagen Gewicht

Bijlage 1 Gewicht

Afkappunten BMI voor overgewicht en obesitas voor 2-18-jarigen

International cut off points for body mass index for overweight and obesity by sex between 2 and 18 years, defined to pass through body mass index of 25 and 30 kg/m² at age 18, obtained by averaging data from Brazil, Great Britain, Hong Kong, Netherlands, Singapore and United States (TJ Cole et al BMJ 2000;320:1240-1243).

Age (years)	Body mass index 25 kg/m ²		Body mass index 30 kg/m ²	
	males	females	Males	females
2	18.4	18.0	20.1	20.1
2.5	18.1	17.8	19.8	19.5
3	17.9	17.6	19.6	19.4
3.5	17.7	17.4	19.4	19.2
4	17.6	17.3	19.3	19.1
4.5	17.5	17.2	19.3	19.1
5	17.4	17.1	19.3	19.2
5.5	17.5	17.2	19.5	19.3
6	17.6	17.3	19.8	19.7
6.5	17.7	17.5	20.2	20.1
7	17.9	17.8	20.6	20.5
7.5	18.2	18.0	21.1	21.0
8	18.4	18.3	21.6	21.6
8.5	18.8	18.7	22.2	22.2
9	19.1	19.1	22.8	22.8
9.5	19.5	19.5	23.4	23.5
10	19.8	19.9	24.0	24.1
10.5	20.2	20.3	24.6	24.8
11	20.6	20.7	25.1	25.4
11.5	20.9	21.2	25.6	26.1
12	21.2	21.7	26.0	26.7
12.5	21.6	22.1	26.4	27.2
13	21.9	22.6	26.8	27.8
13.5	22.3	23.0	27.2	28.2
14	22.6	23.3	27.6	28.6
14.5	23.0	23.7	28.0	28.9
15	23.3	23.9	28.3	29.1
15.5	23.6	24.2	28.6	29.3
16	23.9	24.4	28.9	29.4
16.5	24.2	24.5	29.1	29.6
17	24.5	24.7	29.4	29.7
17.5	24.7	24.8	29.7	29.8
18	25	25	30	30

Bijlage 2 Gewicht

Stroomdiagrammen: diagnostiek en behandeling voor volwassenen en voor kinderen

Met toestemming van de uitgever overgenomen uit Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen', ontwikkeld door het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO (uitg. Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn, 2008).

1 Stroomdiagram voor volwassenen

Vaststellen van BMI en buikomvang


Diagnostiek


- Symptomen en onderliggende oorzaken van obesitas
- Eetgedrag
- Risicofactoren en comorbiditeit
- Leefstijl, dieet en lichamelijke activiteit
- Omgeving, sociale en familiale factoren waaronder familiehistorie van obesitas en comorbiditeit
- Wil en motivatie om te veranderen
- Mogelijkheid om gewicht te verliezen ter verbetering van de gezondheid
- Psychologische problemen
- Medische problemen en medicatie
- Behoeftte aan lotgenotencontact


Behandeling


Combinatie van leefstijlinterventies: dieet, lichamelijke activiteit en psychologische interventie, eventueel aangevuld met medicatie en/of chirurgie (afhankelijk van BMI, buikomvang en comorbiditeit)

BMI (kg/m ²)	Buikomvang		Comorbiditeit*
	< 102 cm (m), < 88 cm (v)	≥ 102 cm (m), ≥ 88 cm (v)	
25-30			
30-35			
35-40			
> 40			

 Algemene adviezen over leefstijl en gezonde voeding

 Gecombineerde leefstijlinterventies

 Gecombineerde leefstijlinterventies; overweeg medicatie**

 Gecombineerde leefstijlinterventies; overweeg medicatie**; overweeg chirurgie**

* Diabetes mellitus type 2, hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen, dyslipidemie,

Gewichtsbehoud

Onderhoud met leefstijlinterventies

Follow-up

Zoals overeengekomen tussen patiënt en hulpverlener

2 Stroomdiagram voor kinderen

Kind met obesitas: < 2 jaar op SD; > 2 jaar op BMI
Diagnose door jeugdarts / huisarts / eventueel kinderarts
(criteria zie signaleringsprotocol)

Diagnostiek

- Familiehistorie van overgewicht, obesitas en risicofactoren
- Leefstijl, dieet en lichamelijke activiteit
- Psychologische problemen
- Omgevings-, sociale en familiale factoren
- Groei en comorbiditeit
- Symptomen van onderliggende oorzaken van obesitas

Comorbiditeit of verhoogde risicofactoren?

(Diabetes mellitus type 2)

Ja

Nee

Zijn er complicaties?

Onderzoek door huisarts (eventueel kinderarts)

Ja

Verwijzing naar een kinderarts

Nee

1^e lijn

Onderzoek in 2^e lijn

- Bloeddruk
- Nuchter lipidenprofiel
- Nuchter insuline en glucose (Quicky)
- Leverfunctie
- Schildklierfunctie bij onvoldoende lengtegroei

Specialistische zorg

Behandeling door deskundigen op gebied van leefstijl

- Toename van lichamelijke activiteit
- Verbetering van gezond eetgedrag
- Zo nodig psychologische ondersteuning
- Betrekken van de eet- en leefgewoonten van het gehele aezin

Bijlagen Gehoor

Evidencerapport

Dr. P. Post

Redactie: dr. A. Postma, dr. L. Kremer

Januari 2009

Uitgangsvraag 1: Bij welke dosis schedelbestraling ontstaat er gehoorverlies?

Inleiding

Bij schedelbestraling vanwege hersentumoren komen na behandeling, maar ook op latere leeftijd frequent gehoorstoornissen voor. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van gehoorstoornissen varieert met de gebruikte bestralingsdosis. Daarom is het belangrijk te weten boven welke dosis gehoorstoornissen ontstaan.

Methode

Er werd een systematisch literatuuronderzoek verricht in de databases Medline en Embase (1998-2008).

Inclusiecriteria:

kinderen of volwassenen

schedelbestraling vormde onderdeel van de behandeling

uitkomst = optreden van gehoorsverlies

het binnenoor bevond zich in het bestralingsveld

Exclusiecriteria:

gelijktijdig gebruik van cisplatin of carboplatin vormt onderdeel van de behandeling

<10 patiënten in de studie

Resultaten

Van de 411 gevonden abstracts bleven na bestudering van titel en abstract er 23 over, die full text beoordeeld werden. 7 artikelen werden geïnccludeerd en 16 geëxcludeerd. Adjuvante chemotherapie met platina bevattende chemotherapie was een belangrijke reden voor exclusie (Tabel 1).

De geselecteerde studies betroffen in hoofdzaak patiënten (meest kinderen) met een hersentumor of een nasofaryngeaal carcinoom (Tabel 2). Er was een enorme variatie in de definitie van gehoorstoornissen. De follow-up was in de meeste gevallen > 5 jaar. Later werd er nog een artikel (geleverd door expert) toegevoegd (Hua 2008).

Incidentie/prevalentie

De incidentie van gehoorstoornissen varieerde tussen de 1% en 42% (Tabel 2).

Conclusie

Niveau 3

Incidentie van gehoorschade na alleen radiotherapie is niet duidelijk en afhankelijk van de definitie lijkt deze te variëren tussen 1 en 42% (B Skowronska 2004, B Low 1998, B Packer 2003, B Johannesen 2002, Hua 2008).

Dosis

Enkele studies onderzochten de invloed van de bestralingsdosis. Packer et al vonden dat een dosis van 50 Gy het risico op gehoorschade met 3.7 (CI 1.8-7.8) verhoogde (Packer 2003), terwijl Johannesen et al rapporteerden dat <54 Gy geen gehoorschade optrad (Johannesen 2002). Ook Hua (2008) vond ernstiger gehoorverlies bij een hoge bestralingsdosis (boven 40-50 Gy).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat schedelbestraling met een dosis >50-60 Gy een verhoogd risico op gehoorstoornissen geeft (B Packer B Johannesen 2002, Hua 2008).
-----------------	---

Beloop

Alleen in de studie van Young et al werd informatie over het beloop gerapporteerd. Dit betreft een studie met volwassen patiënten. Over het beloop zijn gezien de variatie in definities geen conclusies te trekken. Na 3 maanden na de diagnose van post-irradiation sudden deafness (PISD) bleken 9 van de 15 patiënten te zijn verbeterd (Young 1999). Over het beloop op de lange termijn is echter weinig bekend.

Conclusie

Gebrek aan bewijs	Het beloop van gehoorstoornissen na bestraling bij kinderkanker is niet bekend.
--------------------------	---

Tabel 1. Redenen voor exclusie

Reden exclusie	Aantal artikelen
Platina bevattende chemotherapie	8
Geen relevante uitkomst	4
Niet over schedelbestraling	2
Narrative review	1
< 10 patiënten	1

REFERENTIES

- Grau C, Moller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbrond O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:723-728.
- Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 1;72(3):892-899.
- Johannesen TB, Rasmussen K, Winther FO, Halvorsen U, Lote K. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;53:86-90.
- Kirkbride P, Liu F-F, Wax MK. Radiation-induced hearing impairment - A pilot study in patients treated for malignant parotid tumours. *Br J Radiol* 1992;65:833-835.
- Low WK Fong KW. Long-term hearing status after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 1998;25:21-24.
- Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, Yasui Y, Mertens AC, Sklar CA, Nicholson HS, Zeltzer LK, Neglia JP, Robison LL. Long-term neurologic and neurosensory

sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: Childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:3255-3261.

Skowronska-Gardas A, Pedziwiatr K, Chojnacka M. Evaluation of quality of life in long-term survivors of paediatric brain stem tumors, treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004;70:269-273.

Young YH, Lou PJ. Post-irradiation sudden deafness. *J.Laryngol Otol* 1999;113:815-817.

Tabel 2: Evidencetabel

<i>Auteur</i>	<i>Jaar</i>	<i>N/populatie</i>	<i>Dosis</i>	<i>Niveau/ kwaliteit</i>	<i>Follow- up</i>	<i>Definitie gehoorverlies</i>	<i>Resultaten</i>
Skowronska	2004	19 overlevenden van 95 kinderen bestraald voor hersenstamtumoren	54 Gy of 62.1 Gy	B	8-18 jaar	Niet gedefinieerd	8/19 (42%) hadden (klinisch?) gehoorverlies; 5 (3%) hadden gehoorapparaat nodig. Niet dosisafhankelijk.
Low	1998	29 volwassenen (32-67 jaar) met nasofaryngeaal carcinoom + age-matched controls	70-80 Gy	B	6 jaar	Klinisch + audiogram; gehoordrempel >30dB = abnormaal	44 oren (55%) hadden gehoorstoornissen, significant meer dan controles.
Packer	2003	1159 voor hersentumoren bestraalde kinderen	30- >50Gy	B	>5 jaar	Selfreport in questionnaire	De incidentie gedurende behandeling was 16.6 (12.4-22.1) per 1000 py; daarna tot 5jaar f-up 9.4 (7.3-12.1) en daarna 5.9 (4.8-7.4) per 1000 py RT > 50 Gy verhoogt risico met 3.7.
Johannesen	2002	Met externe RT behandelde patiënten (14-68 jr) met supratentoriale hersentumoren	45-59 Gy	B	13 jaar	audiometrie	5/30 (17%) hadden ≥ 15 dB \downarrow bij 0.25-2 kHz 10/30 hadden ≥ 15 dB \downarrow bij 4 kHz; geen gehoorverlies bij een dosis < 54 Gy.
Kirkbride	1992	19 van 59 overlevenden van een parotistumor	45-60 Gy	B	≥ 7 jaar	Audiometrie	5 (29%) met eenzijdig gehoorverlies, waarvan 2 hinder rapporteerden.
Grau	1991	22 patiënten met een nasofaryngeaal carcinoom	60-68 Gy	B		Audiometrie; definitie?	Optreden gehoorverlies niet gerelateerd aan leeftijd, wel aan radiatiedosis (50 Gy meer gehoorverlies) $p < 0.05$
Young	2001	15 patiënten (21-57 jaar) bestraald voor nasofaryngeaal carcinoom	70-80 Gy	B	12 jaar	Diverse audiometrische en akoestische testen;	15 hadden gehoorverlies, waarvan 7 totale doofheid. 3 maand na behandeling: 5 genezen; 4 deels verbeterd en 6 onveranderd.
Hua	2008	78 kinderen na behandeling van een hersentumor zonder platinum derivaten	<30-60 Gy	B	Ten minste 48 mnd	Meerdere toon-audiogrammen	14% van de kinderen had gehoorverlies (2 afzonderlijke metingen meer dan 25 dB verlies) dat kon optreden 2-5 jaar na behandeling. Incidentie was laag na een dosis van minder dan 30 Gy (gehoorverlies minder dan 25 dB). Voor een dosis van 50 Gy bedroeg het gehoorverlies 40-60 dB. Zij adviseren een max cum dosis op de cochlea van 35 Gy.

Evidencesamenvatting

Dr. P. Post

Redactie: dr. A. Postma, dr. L. Kremer

Januari 2009

Uitgangsvraag 2: Geeft behandeling met carboplatin gehoorschade? Wat is het beloop hiervan?

Inleiding

Platina bevattende chemotherapeutica kunnen gehoorschade veroorzaken. Van cisplatin is dit ook uitgebreid gedocumenteerd. Van carboplatin is dit minder bekend. Carboplatin is een belangrijk onderdeel van de behandeling van retinoblastoom en neuroblastoom. Voor de nazorg is het daarom van belang te weten hoe vaak gehoorstoornissen voorkomen en wat daarvan het beloop is.

Methode

Er werd een systematisch literatuuronderzoek verricht in de databases Medline en Embase (1998-2008). Te includeren artikelen dienden te voldoen aan de volgende criteria:

kinderen of volwassenen

* carboplatin vormde onderdeel van de behandeling

* >10 patiënten in de studie

* cohortonderzoek of case-controlstudie, of ongecontroleerde studie

Exclusiecriteria

* studies met cisplatin en carboplatin (tenzij effect van beide bestanddelen kan worden onderscheiden)

* case report

* narrative review

Indien mogelijk werd alleen gehoorschade van klinische betekenis vermeld. Daarbij maakten we gebruik van de Brock-gradering:

Brock-gradering	Brock-beschrijving	Brock-afkappunt
0	Geen gehoorschade	<40 dB bij alle frequenties
1	Mild	≥40 dB bij 8000 Hz
2	Matig	≥40 dB bij 4000 Hz
3	Opvallend ('marked')	≥40 dB bij 2000 Hz
4	Ernstig	≥40 dB bij ≤1000 Hz

Resultaten

Na een initiële selectie van 22 artikelen waren 13 artikelen beschikbaar voor review. Hiervan werden 5 artikelen nog geëxcludeerd. Zie tabel 1 voor de redenen. Vrijwel alle geïncludeerde artikelen betroffen prospectieve of retrospectieve series van patiënten zonder controlegroep. Daarvan werden enkele als niveau B gegradeerd. De rest werd echter, vanwege tekortkomingen als niet vermelde follow-upduur als niveau C gegradeerd. Van de geselecteerde artikelen zijn de relevante karakteristieken weergegeven in tabel 2. Vrijwel alle studies betroffen overlevenden van kinderkanker. De follow-upduur was relatief kort en vaak onbekend. Gehoorverlies werd relatief vaak met de Brock-methode vastgesteld. Enkele artikelen rapporteerden resultaten op uitgebreidere audiologische metingen, waarvan de klinische relevantie en de relatie met de Brock-gradering onduidelijk zijn.

Dean et al rapporteerden een incidentie van 4% van graad 3 klinisch relevante gehoorstoornissen (Dean 2008), terwijl Smits et al geen enkele patiënt met subjectief gehoorverlies ontdekten (Smits 2006). In één studie bleken de gehoorstoornissen spontaan te herstellen na een follow-up van gemiddeld 40 maanden (Lambert 2008). Voorts bleek uit één studie dat er een dosis-responsrelatie lijkt te bestaan tussen het aantal cycli en het optreden van vooral hoogfrequente (4-8 mHz) gehoorstoornissen (MacDonald 1994).

Conclusie

Niveau 3	Klinisch relevante gehoorstoornissen komen na behandeling met carboplatin bij circa 4% van de patiënten voor (C Dean 2008 B Smits 2006 C Lambert 2008 C Bergeron 2005).
-----------------	---

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat door carboplatin geïnduceerde gehoorstoornissen enige jaren na de behandeling spontaan herstellen (C Lambert 2008).
-----------------	--

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat door carboplatin geïnduceerde (vooral hoogfrequente) gehoorstoornissen dosisafhankelijk zijn (C MacDonald 1994).
-----------------	---

REFERENTIES

- Bergeron C, Dubourg L, Chastagner P, Mechinaud F, Plouvier E, Desfachelles AS, Dusol F, Pautard B, Edan C, Plantaz D, Froehlich P, Rubie H. Long-term renal and hearing toxicity of carboplatin in infants treated for localized and unresectable neuroblastoma: results of the SFOP NBL90 study. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:32-36.
- Chevreau C, Thomas F, Couteau C, Dalenc F, Mourey L, Chatelut E. Ototoxicity of high-dose carboplatin. *J Clin Oncol* 2005;23:3649-3650.
- Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:130-134.
- Hulst RJ van der, Dreschler WA, Urbanus NA. High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:133-137.
- Kennedy IC, Fitzharris BM, Colls BM, Atkinson CH. Carboplatin is ototoxic. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:232-234.
- Kushner BH, udnick A, Kramer K, Modak S, Nai-Kong V, Cheung PD. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006;15;107(2):417-422.
- Lambert MP, Shields C, Meadows AT A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma. *PBC* 2008;50:223-226.
- Macdonald MR, Harrison RV, Wake M, Bliss B, Macdonald RE. Ototoxicity of carboplatin: comparing animal and clinical models at the Hospital for Sick Children. *J Otolaryngol* 1994;23:151-159.
- Punnett A, Bliss B, Dupuis LL, Abdoell M, Doyle J, Sung L. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:598-603.
- Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2352-2354.
- Smits C, Swen SJ, Theo GS, Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AY. Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *Eur J Cancer* 2006;42:492-500.

Tabel 1. Exclusies

<i>Auteur</i>	<i>Jaar</i>	<i>Reden exclusie</i>
Skinner	2004	Geen primaire data
Knight	2007	Cisplatin+carboplatin
Gilmer Knight	2005	Cisplatin+carboplatin
Chevreau	2005	4 patiënten
Kushner	2007	Cisplatin+carboplatin

Tabel 2: evidencetabel geïnccludeerde studies

<i>Auteur</i>	<i>Jaar</i>	<i>N/populatie</i>	<i>Dosis</i>	<i>Niveau/ kwaliteit</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Outcome assessment</i>	<i>Resultaten</i>
Dean*	2008	25 patiënten met kinderkanker behandeld met carboplatin only* met 10 patiënten ook schedelbestraling	?	C	?	Eenmalige Brock-test	1/25 (4%) Brock grade 3
Smits*	2006	25 retinoblastomapatiënten (0-41 jr) behandeld met carboplatin only* +laser	450-560 mg/m ²	B	25 mnd (1-94)	Tympanometrie Brock grading; 3 niet evalueerbaar	Geen patiënt subjectief gehoorverlies 1/22 (4.5%) had mild hoogfrequent gehoorverlies grade 0
Punnett*	2004	45 kinderen behandeld met carboplatin* en tobramycine tijdens stamceltransplantatie	?	B	2-4 weken	Audiometrie en/of OAE (otoacoustic emissions)	Multivariate analyse: OR carboplatin gebruik 7.7 (CI 1.4,41.9)
Lambert*	2008	164 retinoblastoompatiënten die carboplatin* ontvingen; gentamicine bij 10: geen gehoorschade	18.6 mg/kg	B	40 mnd (3-127)	Bij 102 patiënten met behandeld audiogram	2/53 (4%) gehoorverlies ¹⁰ dat spontaan herstelde
Kennedy*	1990	27 Adult patients receiving carboplatin	300-400 mg/m ²	B	4 weken	Audiometrie; 10 uitgesloten van analyse	5/27 (19%) ↑ ≥ 30dB bij 8000 Hz; 2(7%) ≥10 dB bij 1000 Hz
Bergeron*	2005	46 overlevenden met een enuroblastoom en behandeling met carboplatin*	6.6 mg/kg/d	C	?	Brock grading; 14 lost to follow-up, 2 geëxcludeerd	1/30 (3%) had graad 1 gehoorverlies
Hulst van der*	1988	12 volwassenen en overlevenden van kanker behandeld met carboplatin	350 mg/m ²	C	?	Hoogfrequente audiometrie	75% had hoogfrequent gehoorverlies, waarvan 40% nieuw ontstaan. Klinische relevantie?
MacDonald	1994	22 overlevenden van kinderkanker behandeld met carboplatin*	560 mg/m ²	C	Maximaal 2 jaar	Audiometrie % met gehoorverlies>15dB	Na 5 doses: 25% bij 2 kHz Na 8 doses: 50% bij 2 kHz dosis-responsrelatie

¹⁰ Klinische betekenis niet gedocumenteerd / * double check op cisplatin

Zoekstrategie Gehoor Craniale bestraling

PubMed:

Zoeknummer #	zoekvraag	Aantal records #
1	(Survivor OR survivors OR Long-Term Survivors OR Long Term Survivors OR Long-Term Survivor OR Survivor, Long-Term OR Survivors, Long-Term OR survivo*) OR (follow-up OR followup OR follow up[text])	645280
2	(cranial irradiation) OR (("cranial"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms])) OR (brain irradiation OR brain radiotherapy) OR ((crania* OR brain) AND (irradiat* OR radiotherap*))	50076
3	deafness OR hearing loss OR hearing disorders OR auditory OR hearing impairment OR hearing impairments OR hearing impairment* OR audiologic OR audiometr* OR audiogram OR ototoxicology OR ototoxic	138041
4	1 and 2 and 3	168
5	#1 AND #2 AND #3 Limits: Entrez Date from 1988/01/01	158
6	#1 AND #2 AND #3 AND systematic[sb]	2

Embase:

Zoeknummer #	zoekvraag	Aantal records #
1	(Survivor or survivors or Long-Term Survivors or Long Term Survivors or Long-Term Survivor or survivo\$.mp.	35141
2	(follow-up or followup or follow up).mp.	436916
3	1 or 2	462782
4	brain radiation/ or skull irradiation/	3003
5	cranial irradiation.mp.	1618
6	cranial radiotherapy.mp.	231
7	((crania\$ or brain) and (irradiat\$ or radiotherap\$)).mp.	16138
8	exp RADIOTHERAPY/	145328
9	radiotherapy.sh.	19841
10	cranial {No Related Terms}	4145
11	9 and 10	64
12	or/4-8,11	150402
13	audiometr\$.mp.	11448
14	(deafness or hearing loss or hearing disorders or auditory or hearing impairment or hearing impairments).mp.	102000
15	(audiologic or audiogram or ototoxicology or ototoxic).mp.	3387
16	hearing impairment\$.mp.	18499
17	or/13-16	104345
18	1 and 2 and 3	314
19	limit 18 to yr="1988 - 2008"	294

Zoekstrategie Gehoor Carboplatin

PubMed:

zoeknummer	Zoekvraag	Aantal hits #
1	carboplatin OR Carboplatin OR CBDCA OR (cis-Diammine AND cyclobutanedicarboxylato AND platinum II) OR Carbosin OR Pharmachemie Brand of Carboplatin OR Carbotec OR Columbia Brand of Carboplatin OR Eracar OR Almirall Brand of Carboplatin OR JM-8 OR JM 8 OR JM8 OR Neocarbo OR Neocorp Brand of Carboplatin OR NSC-241240 OR NSC 241240 OR NSC241240 OR Paraplatin OR Carboplat OR Paraplatine OR Bristol-Myers Squibb Brand of Carboplatin OR Platinwas OR Chiesi Brand of Carboplatin OR Ribocarbo OR ribosepharm Brand of Carboplatin OR Blastocarb OR Lemery Brand of Carboplatin OR Nealorin OR PrASFarma Brand of Carboplatin	8606
2	deafness OR hearing loss OR hearing disorders OR auditory OR hearing impairment OR hearing impairments OR hearing impairment* OR audiologic OR audiometr* OR audiogram OR ototoxicology OR ototoxic	138026
3	#1 AND #2	190
4	#1 AND #2 Limits: Entrez Date from 1988/01/01	176

Embase:

Zoeknummer #	Zoekvraag	Aantal hits #
1	(Carboplatin or CBDCA or Carbosin or Carbotec or Eracar or JM-8 or JM 8 or JM8 or Neocarbo or NSC-241240 or NSC 241240 or NSC241240 or Paraplatin or Carboplat or Paraplatine or Platinwas or Ribocarbo or Blastocarb or Nealorin).mp	22482
2	(cis-Diammine and cyclobutanedicarboxylato and platinum II).mp	34
3	exp carboplatin/	22116
4	or/1-3	22484
5	audiometr\$.mp.	11448
6	(deafness or hearing loss or hearing disorders or auditory or hearing impairment or hearing impairments).mp.	102000
7	(audiologic or audiogram or ototoxicology or ototoxic).mp.	3387
8	hearing impairment\$.mp	18499
9	or/5-8	104345
10	(leukemia or leukemi\$ or leukaemi\$ or acute lymphocytic leukemia).mp. OR (AML or lymphoma or lymphom\$ or hodgkin or hodgkin\$ or T-cell or B-cell or non-hodgkin).mp. OR (sarcoma or sarcom\$ or Ewing\$ or osteosarcoma or osteosarcom\$ or wilms tumor or wilms\$).mp. OR (nephroblastom\$ or neuroblastoma or neuroblastom\$ or rhabdomyosarcoma or rhabdomyosarcom\$ or teratoma or teratom\$ or hepatoma or hepatom\$ or hepatoblastoma or hepatoblastom\$).mp. OR (PNET or medulloblastoma or medulloblastom\$ or PNET\$ or neuroectodermal tumors or primitive neuroectodermal tumor\$ or retinoblastoma or retinoblastom\$ or meningioma or meningiom\$ or glioma or gliom\$).mp. OR (pediatric oncology or paediatric oncology).mp. OR ((childhood adj cancer) or (childhood adj tumor) or (childhood adj tumors) or childhood malignancy or (childhood adj malignancies) or childhood neoplasm\$).mp. OR ((pediatric adj malignancy) or (pediatric adj malignancies) or (paediatric adj malignancy) or (paediatric adj malignancies)).mp. OR ((brain adj tumor\$) or (brain adj tumour\$) or (brain adj neoplasms) or (brain adj cancer\$) or brain neoplasm\$).mp. OR (central nervous system tumor\$ or central	560940

	nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumour\$.mp. OR intracranial neoplasm\$.mp. OR LEUKEMIA/ or LYMPHOMA/ or brain tumor/ or central nervous system tumor/ or teratoma/ or sarcoma/ or osteosarcoma/ OR nephroblastoma/ or neuroblastoma/ or rhabdomyosarcoma/ or hepatoblastoma/ or medulloblastoma/ or neuroectodermal tumor/ or retinoblastoma/ or meningioma/ or glioma/ or childhood cancer/	
11	cancer/ or oncology/ or neoplasm/ or tumor/ or bone marrow transplantation/ or childhood cancer/ or childhood leukemia/ or leukemia/ or lymphoma/ OR(cancer or cancer\$ or oncolog\$ or oncology or oncolo\$ or neoplasm or neoplasms or neoplas\$ or carcinoma or carcinomas or carcinom\$ or tumour or tumours or tumor or tumors or tumor\$ or tumour\$ or hematooncological or hemato oncological or hemato-oncological or hematologic neoplasms or hematolo\$ or hematologic neoplasms or hematologic malignancy or hematolog\$ or hematooncolo\$ or hemato oncolo\$ or hemato-oncolo\$ or bone marrow transplantation or bone marrow transplant\$ or leukemia or leukaemia or lymphoma or malignancy or malignan\$ or metastases or metastasis or metastatic or metasta\$ or pediatric oncology or paediatric oncology).mp.	1651271
12	4 and 9 and (10 or 11)	383
13	12 limiteren op 1995-2008	313

Bijlagen Ogen

Auteurs idem als document werkgroep ogen

Bijlage ten aanzien van mogelijke bestralingseffecten

Oogleden, huid en traanfilm:

Chronische bestralingseffecten na doses van 30-60 Gy, ontstaan 2 mnd – 5 jr na radiotherapie

- Madarosis behandeling bij klachten
- Teleangiectasieën behandeling bij klachten
- Hyperpigmentatie/depigmentatie behandeling bij klachten
- Ectropion/entropion behandeling bij klachten
- Hyperkeratosis
- Atrofie behandeling bij klachten
- Ulceratie behandeling bij klachten
- Occlusie traangangen behandeling bij klachten

Conjunctiva

Chronische bestralingseffecten, na 30-50 Gy eerst lange 'injection' (ontsteking) gevolgd door teleangiectatische vaten 3-6 jaar later

- Verlengde 'injection' behandeling bij klachten
- Teleangiectasieën behandeling bij klachten
- Symblepharon behandeling bij klachten
- Subconjunctivale bloedingen behandeling bij klachten
- Verkorting fornices behandeling bij klachten
- Verlies Goblet-cellen behandeling bij klachten
- Keratinizatie behandeling bij klachten
- Necrose behandeling bij klachten

Cornea

Cronische bestralingseffecten:

- Chronische epitheliale defecten behandeling bij klachten
- Neovascularisatie behandeling bij klachten
- Keratinisatie behandeling bij klachten
- Oedeem behandeling bij klachten
- Ulceratie behandeling bij klachten
- Perforatie behandeling bij klachten

Lens

Chronische bestralingseffecten:

- Posterieur subcapsulair cataract *zie document Ogen*

Chemotherapie: corticosteroïden:

- cataract *zie document Ogen*

Uvea, iris, corpus ciliare en choroïd

Chronische bestralingseffecten:

- Neovascularisatie van de iris *zie document Ogen*
- Posterieure synechiae behandeling bij klachten
- Irisatrofie behandeling bij klachten

Chemotherapie: corticosteroïden

- irreversibel glaucoom *geen probleem (zie document Ogen)*

Sclera

Chronische bestralingseffecten:

- Verdunnen, smelten of atrofie

behandeling bij klachten

Retina

Chronische bestralingseffecten: voor retinopathie wordt aangegeven dat 15 Gy bij uitzondering al voldoende is om tot retinopathie te leiden, maar dat over het algemeen 30-60 Gy noodzakelijk is.

Volgens auteurs < 5% retinopathie na retinoblastoom.

- Retinopathie

zie document Ogen

Chemotherapie:

- Retinabloedingen na nitrosurea derivaten
- Occlusie arterie van retina na BCNU
- Oedeem 'optic disc' na nitrosurea derivaten
- Neuritis optica na cisplatin
- Retina toxiciteit (abnormaal kleuren zien) na cisplatin
- Retinopathie en 'optic neuropathy' na carboplatin
- Neuritis optica na tamoxifen
- Cristallijne retinopathie na tamoxifen
- 'optic neuropathie' na VCR/VBL
- 'optic neuropathie' na 5FU

De hierboven beschreven door chemotherapie veroorzaakte problemen worden ook besproken in het overzichtsartikel van Al-Tweigeri et al. In het artikel komt duidelijk naar voren dat het hier over het algemeen acute problemen betreft, die voor het overgrote deel van voorbijgaande aard zijn.

Bijlagen Vermoeidheid

Checklist individuele spankracht (CIS20r)

Instructie

Op de volgende pagina staan twintig uitspraken. Met behulp van deze uitspraken willen wij een indruk krijgen hoe u zich de laatste twee weken heeft gevoeld. Er staat bijvoorbeeld een uitspraak:

Ik voel me ontspannen

Wanneer u vindt dat het helemaal klopt dat u zich de laatste twee weken ontspannen heeft gevoeld, plaatst u een kruisje in het linker hokje; dus zo

Ik voel me ontspannen **Ja, dat klopt**

x						
---	--	--	--	--	--	--

Nee, dat klopt niet

Wanneer u vindt dat het helemaal niet klopt dat u zich de laatste twee weken ontspannen heeft gevoeld, plaatst u een kruisje in het rechter hokje, dus zo:

Ik voel me ontspannen **Ja, dat klopt**

						x
--	--	--	--	--	--	---

Nee, dat klopt niet

Wanneer u vindt dat het antwoord niet 'ja, dat klopt', maar ook niet 'nee, dat klopt niet' is, zet dan het kruisje in een van de hokjes dat het meest overeenkomt met uw gevoel.

Bijvoorbeeld als u zich wel wat ontspannen voelt, maar niet zo erg ontspannen, kunt u het kruisje in een van de hokjes zetten die in de buurt staan van de antwoordmogelijkheid 'ja, dat klopt'. Dus bijvoorbeeld als volgt:

Ik voel me ontspannen **Ja, dat klopt**

		x				
--	--	---	--	--	--	--

Nee, dat klopt niet

Sla geen uitspraak over en plaats telkens één kruisje bij iedere uitspraak.

Naam:

- | | | | |
|---|-----------------------|---|-----------------------------|
| 1. Ik voel me moe | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 2. Ik zit vol activiteit | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 3. Nadenken kost me moeite | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 4. Lichamelijk voel ik me uitgeput | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 5. Ik heb zin om allerlei leuke dingen te gaan doen | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 6. Ik voel me fit | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 7. Ik vind dat ik veel doe op een dag | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 8. Als ik ergens mee bezig ben, kan ik mijn gedachten er goed bijhouden | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 9. Ik voel me slap | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 10. Ik vind dat ik weinig doe op een dag | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 11. Ik kan me goed concentreren | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 12. Ik voel me uitgerust | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 13. Het kost me moeite ergens mijn aandacht bij te houden | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 14. Lichamelijk voel ik me in een slechte conditie | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 15. Ik zit vol plannen | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 16. Ik ben gauw moe | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 17. Er komt weinig uit mijn handen | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 18. De zin om dingen te ondernemen ontbreekt mij | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 19. Mijn gedachten dwalen makkelijk af | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |
| 20. Lichamelijk voel ik me in een | Ja , dat klopt | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Nee , dat klopt niet |

Zoekstrategie vermoeidheid

PubMed:

Zoeknummer #	zoekvraag	Aantal hits #
1	(cancer) OR (oncology) OR (oncolog*) OR (neoplasms) OR (neoplas*) OR (carcinoma) OR (carcinom*) OR (tumor OR tumour OR tumor* OR tumour*) OR (cancer*) OR (malignan*) OR (hematooncological) OR (hemato oncological) OR (hemato-oncological) OR (hematologic neoplasms) OR (hematolo*) OR bone marrow transplantation OR bone marrow transplant* OR leukemia OR leukaemia OR lymphoma OR (((leukemia OR leukemi* OR leukaemi* OR (childhood ALL) OR AML OR lymphoma OR lymphom* OR hodgkin OR hodgkin* OR T-cell OR B-cell OR non-hodgkin OR sarcoma OR sarcom* OR sarcoma, Ewing's OR Ewing* OR osteosarcoma OR osteosarcom* OR wilms tumor OR wilms* OR nephroblastom* OR neuroblastoma OR neuroblastom* OR rhabdomyosarcoma OR rhabdomyosarcom* OR teratoma OR teratom* OR hepatoma OR hepatom* OR hepatoblastoma OR hepatoblastom* OR PNET OR medulloblastoma OR medulloblastom* OR PNET* OR neuroectodermal tumors, primitive OR retinoblastoma OR retinoblastom* OR meningioma OR meningiom* OR glioma OR gliom*) OR (pediatric oncology OR paediatric oncology)) OR (childhood cancer OR childhood tumor OR childhood tumors)) OR (brain tumor* OR brain tumour* OR brain neoplasms OR central nervous system neoplasm OR central nervous system neoplasms OR central nervous system tumor* OR central nervous system tumour* OR brain cancer* OR brain neoplasm* OR intracranial neoplasm*) OR (leukemia lymphocytic acute) OR (leukemia, lymphocytic, acute[mh])	2918628
2	fatigue	43792
3	(Survivor OR survivors OR Long-Term Survivors OR Long Term Survivors OR Long-Term Survivor OR Survivor, Long-Term OR Survivors, Long-Term OR survivo*) OR (follow-up OR followup OR follow up[text])	649183
4	((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) AND (humans[mh])	1861147
5	1 and 2 and 3 and 4	600
6	5 Limits: Entrez Date from 1988	590
7	5 and AND systematic[sb]	7

Embase:

Zoeknummer #	Zoekvraag	Aantal hits #
1	(leukemia or leukemi\$ or leukaemi\$ or acute lymphocytic leukemia).mp.	166249
2	(AML or lymphoma or lymphom\$ or hodgkin or hodgkin\$ or T-cell or B-cell or non-hodgkin).mp.	273819
3	(sarcoma or sarcom\$ or Ewing\$ or osteosarcoma or osteosarcom\$ or wilms tumor or wilms\$).mp.	70130
4	(nephroblastom\$ or neuroblastoma or neuroblastom\$ or rhabdomyosarcoma or	67064

	rhabdomyosarcom\$ or teratoma or teratom\$ or hepatoma or hepatom\$ or hepatoblastoma or hepatoblastom\$).mp.	
5	(PNET or medulloblastoma or medulloblastom\$ or PNET\$ or neuroectodermal tumors or primitive neuroectodermal tumor\$ or retinoblastoma or retinoblastom\$ or meningioma or meningiom\$ or glioma or gliom\$).mp.	51278
6	(pediatric oncology or paediatric oncology).mp.	2277
7	((childhood adj cancer) or (childhood adj tumor) or (childhood adj tumors) or childhood malignancy or (childhood adj malignancies) or childhood neoplasm\$).mp.	17024
8	((pediatric adj malignancy) or (pediatric adj malignancies) or (paediatric adj malignancy) or (paediatric adj malignancies)).mp.	408
9	((brain adj tumor\$) or (brain adj tumour\$) or (brain adj neoplasms) or (brain adj cancer\$) or brain neoplasm\$).mp.	31267
10	(central nervous system tumor\$ or central nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumour\$).mp.	3580
11	intracranial neoplasm\$.mp.	499
12	LEUKEMIA/ or LYMPHOMA/ or brain tumor/ or central nervous system tumor/ or teratoma/ or sarcoma/ or osteosarcoma/	99928
13	nephroblastoma/ or neuroblastoma/ or rhabdomyosarcoma/ or hepatoblastoma/ or medulloblastoma/ or neuroectodermal tumor/ or retinoblastoma/ or meningioma/ or glioma/ or childhood cancer/	64490
14	or/1-11	564355
15	cancer/ or oncology/ or neoplasm/ or tumor/ or bone marrow transplantation/ or childhood cancer/ or childhood leukemia/ or leukemia/ or lymphoma/	164233
16	(cancer or cancer\$ or oncolog\$ or oncology or oncolo\$ or neoplasm or neoplasms or neoplas\$ or carcinoma or carcinomas or carcinom\$ or tumour or tumours or tumor or tumors or tumor\$ or tumour\$ or hematooncological or hemato oncological or hemato-oncological or hematologic neoplasms or hematolo\$ or hematologic neoplasms or hematologic malignancy or hematolog\$ or hematooncolo\$ or hemato oncolo\$ or hemato-oncolo\$ or bone marrow transplantation or bone marrow transplant\$ or leukemia or leukaemia or lymphoma or malignancy or malignan\$ or metastases or metastasis or metastatic or metasta\$ or pediatric oncology or paediatric oncology).mp.	1663256
17	15 or 16	1663256
18	exp CANCER FATIGUE/ or exp FATIGUE/ or fatigue.mp.	64103
19	(Survivor or survivors or Long-Term Survivors or Long Term Survivors or Long-Term Survivor or survivo\$).mp.	35411
20	(follow-up or followup or follow up).mp.	441019
21	19 or 20	467080
22	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	177873
23	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ti,ab.	1049269
24	drug therapy.af,sh.	210894

25	22 or 23 or 24	1264256
26	limit 25 to human	899435
27	(14 or 17) and 18 and 21 and 26	888
28	limit 27 to yr="1988 - 2008"	876
29	limit 28 to "review"	94

Bijlagen Huid

Uitgangsvraag 1: Hoe hoog is het risico op het ontwikkelen van (een vergroot aantal) naevi, melanomen en basaalcelcarcinomen na de behandeling van kinderkanker en wat zijn mogelijke risicofactoren?

Naevi (naevocellulares)

Study	Population	Results
Green 1993	Case-controlstudie Verschillende soorten kanker gehad Populatie N= 263 Gekoppelde controles N=263	<u>Naevi:</u> Overlevenden van kinderkanker gemiddeld 21.5 naevi per m ² , controles gemiddeld 19.5 naevi per m ² . Significantie niet vermeld <u>Atypical naevi:</u> Voorkomend bij 30 overlevenden van kinderkanker en 17 controles <u>Acral naevi:</u> Voorkomend bij 56 overlevenden van kinderkanker en bij 22 controles <u>Chemotherapiebehandeling bij kinderen</u> is een risicofactor voor het krijgen van acral naevi (OR 2.4 [1.2-4.9] bij jongens/mannen, OR 1.4 [0.6-3.2] bij meisjes/ vrouwen.
De wit 1990	Case-controlstudie. Nederlandse kinderkanker survivorgroep. N=79 ALL, N=88 sibs	Naevitelling na chemotherapie bij overlevenden van kinderkanker vergeleken met ouders en broers/zussen Bij 79 overlevenden van kinderkanker, met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar, werd een mediaan van 20 naevi gevonden. Bij 142 ouders (met een gemiddelde leeftijd van 40 jaar) werden 19.5 (mediaan) naevi gevonden. Bij broers/zussen (gemiddelde leeftijd 11 jaar) werd een mediaan van 11 naevi gevonden. Gepaarde analyse v/h aantal naevi tussen overlevenden van kinderkanker en broers/zussen: <u>Mannelijke</u> overlevenden van kinderkanker mediaan 22 naevi per persoon. Broer mediaan 16 naevi. Mediaan verschil 7 (P=0.04) <u>Vrouwelijke</u> overlevenden van kinderkanker mediaan 28 naevi per persoon. Zus mediaan 18 naevi. Mediaan verschil 7 (p=0.004) Geen telling van naevi op de haargrens, genitaliën, handpalmen en voetzolen
Andreani 2002	Case-controlstudie van allogene beenmergtransplantatie (aBMT) patiënten, met per patiënt 2 leeftijd-, geslacht en	Geen significant verschil gevonden in het aantal naevi per m ² . Wel lichte toename van naevi na een allogene beenmergtransplantatie (niet significant). Het aantal naevi op de handpalmen en voetzolen bleek wel significant verhoogd te zijn bij kinderen die behandeld zijn met een allogene BMT in vergelijking met gezonde controles. In een subgroep case-controlvergelijking tussen: volwassenen behandeld met 2 High dose alkylerende middelen versus een allogene BMT voor het 20e levensjaar leek er een tendens te zijn dat de laatste groep meer naevi had dan de

	<p>haarkleur gekoppelde controles. Patiënt na aBMT = 73 Gekoppelde controles = 146</p>	<p>eerste groep (p=0.002 and p=0.06). Diffuse leasies als gevolg van chronische huid graft-versus-host disease (GVHD) is geassocieerd met een verminderd aantal naevi p=0.01.</p>												
Baird 1992	<p>Cohortstudie. N=29, 3 jaar na chemotherapie. 22 van de 29 met een extra follow-up-meting. Leeftijd spreiding tijdens diagnose 1 tot 14 jaar. Leeftijdsgekoppelde controles</p>	<p>Voor de chemotherapie een vergelijkbaar aantal melanocytic naevi (naevi ≥ 2mm) bij patiënten en gezonde leeftijdsgenoten [range 0-34]. Drie jaar na CT is het aantal melanocytic naevi toegenomen. Mediaan 76 naevi [30 - 199]. Gemiddeld aantal melanocytic naevi voor en na CT verdeeld naar geslacht en leeftijd (V/M): V: 0-9 jaar: voor chemotherapie gemiddeld 4 naevi en na chemotherapie gemiddeld 60 naevi. (Normale populatie in deze leeftijdsrange heeft gemiddeld 3 naevi.) V: ≥ 10 jaar: voor chemotherapie gemiddeld 16 en na chemotherapie gemiddeld 94 naevi. (Normale populatie heeft gemiddeld 23 naevi.) M: 0-9 jaar: voor chemotherapie gemiddeld 4 en na chemotherapie gemiddeld 83 naevi. (Normale populatie heeft 2 naevi.) M: ≥ 10 jaar: voor chemotherapie gemiddeld 20 naevi en na chemotherapie gemiddeld 161 naevi. (Normale populatie: 18 naevi.) Gemiddelde stijging van naevi bij overlevenden van kinderkanker is 66 naevi per kind (significant: p< 0,0001).</p>												
Naldi 1996	<p>Cohortstudie: N=100 ≥ 2 jaar na ALL/AML-behandeling in Italië. Leeftijd spreiding tijdens de studie: 4-28 jaar (mediaan 12) Leeftijd spreiding tijdens diagnose: 1-14 jaar (mediaan 4) Controles n= 100: leeftijd gekoppeld, vrienden, levend in dezelfde regio</p>	<p>Naevi (≥ 2 mm) telling na chemotherapie (N= 73 ook met craniale radiotherapie) en controles overlevenden van kinderkanker: Total naevitelling: gemiddeld 31 (spreiding 0-321) Controles: totale naevitelling: gemiddeld 16.4 (spreiding 0-86), waarbij het relatieve geometrische gemiddelde 1.8 (95% CI: 1.4-2.1) was p= 0.001.</p> <p>Naevi <15 versus ≥ 15: verschil in radiotherapiedosering:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>< 15 naevi</th> <th>≥ 15 naevi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geen radiotherapie</td> <td>n = 13</td> <td>n = 9</td> </tr> <tr> <td>< 18 GY</td> <td>n = 23</td> <td>n = 32</td> </tr> <tr> <td>≥ 18 Gy</td> <td>n = 11</td> <td>n = 7</td> </tr> </tbody> </table> <p>≥ 1 naevi op handpalmen & voetzolen: bij 42 overlevenden van kinderkanker en 22 controles, significant: p=0.001</p>		< 15 naevi	≥ 15 naevi	Geen radiotherapie	n = 13	n = 9	< 18 GY	n = 23	n = 32	≥ 18 Gy	n = 11	n = 7
	< 15 naevi	≥ 15 naevi												
Geen radiotherapie	n = 13	n = 9												
< 18 GY	n = 23	n = 32												
≥ 18 Gy	n = 11	n = 7												
Hughes 1989	<p>Single blind case-control study. N= 32 patient, control N= 32 ALL, lymfoom, rhabdomyosarcoom.</p>	<p>Onderscheid wordt gemaakt tussen moedervlekken met een grootte van < 3 mm en ≥ 3 mm. <u>Bij een telling van het aantal moedervlekken < 3 mm</u>: tijdens chemotherapie werden gemiddeld 38.3 naevi geteld, na chemotherapie gemiddeld 86.7 naevi. Bij controles: gemiddeld 33.0 naevi. <u>≥ 3 mm</u>: tijdens chemotherapie is het gemiddeld aantal naevi 4.8, na chemotherapie 27 naevi en bij de controles 8.8 naevi (verschil: significant p<0.001). - Totaal: tijdens chemotherapie gemiddeld 42 naevi, na chemotherapie gemiddeld 114 naevi en bij controles gemiddeld 41.8 naevi -Geen follow-up na de laatste telling</p>												

Melanoom

Study	Population	Results
Guérin 2003	Case control study, met een □ nested case control studie □. N= 4401 > 3 jaar overlevenden	6 melanomen bij 4401 patiënten. In vergelijking met de normale populatie is dit risico verhoogd (SIR 9.1 CI). In de nested case control study: een mogelijk verhoogd risico op melanomen bij radiotherapie >15 Gy: odds ratio 13 (CI: 0.94-174) en chemotherapie: Alkylerende middelen en spindle inhibitors samen - odds ratio 2.7 (CI: 0.5-14). Kinderen die een gonadale tumor als primaire tumor gehad hebben, tonen een hoger risico - odds ratio 8.7 (CI: 0.9-86). Indien meerdere risicofactoren worden geëvalueerd in een logistisch model komt alleen lokale radiotherapiedosis naar voren als een significante risicofactor (adjusted odds ratio radiotherapie per Gy (gecorrigeerd voor lokale radiotherapiedosis, chemotherapie, type van de 1e kanker) odds ratio = 1.07 (CI: 1.00-1.15) p=0.05).
Traboulsi 1988	Case report (N=1), aangevuld met een search in de database van het ziekenhuis, resulterend in 5 additionele retinoblastoompatiënten	Zeven melanomen bij 6 bilaterale retinoblastoompatiënten. Vijf patiënten kregen een enucleatie van 1 oog, gecombineerd met radiotherapie op het andere, bij één kind werden beide ogen geënuceerd, zonder radiotherapie. Locaties 2 op het hoofd (neus en voorhoofd), 7 op de rest van het lichaam (buiten het bestralingsveld). Allen hadden een lange interval (gemiddeld 31 jaar) tussen therapie en melanoom. Attentie: deze studie heeft een laag niveau van onderzoeksbetrouwbaarheid.

Basaalcelcarcinoom

Study	Population	Results
Levi 2006	Cohort study N=776 childhood cancer survivors (multiple tumours)	Onder de 776 kinderkankersurvivors hebben 5 mensen een basaalcelcarcinoom (BCC) gekregen (standardized incidence ratio (SIR) 11.6, CI: 3.7-27.1). De SIR was 40.5 als de primaire tumor voor het 10e jaar gediagnosticeerd was. Alle basaalcelcarcinomen lagen in het radiotherapiegebied. De berekende radiotherapiedosis op 1 millimeter door de huid varieerde van 7 tot 27 Sv.
Marín-Gutzke 2004	Case report N=2 childhood cancer survivor 1. neurofibromatose II en optisch nervus glioom; behandeld met radiotherapie 2. temporopariëtaal ependymoom; behandeld met chemotherapie en radiotherapie	Case 1: leeftijd bij melanoom 14 jaar, 11 jaar na radiotherapie (30 Gy), basaalcelcarcinoom in radiotherapieveld. Case 2: 10 jaar na einde behandeling. Chemotherapie en radiotherapie (23.4 GY holocraniaal, 25.2 Gy spinaal, 45 Gy op tumorvolume). Twee basaalcelcarcinomen in temporaal en pariëtaal gebied (rand haargrens en in de haren)
Perkins 2005	Cohort study N=13132 childhood cancer	Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) = 213 (1.62%) 6 tot 30 jaaroverleving, mediaan 15 jaar. 97 procent van de NMSC's was een BCC. 42 procent van de gevallen was 20 tot 24 jaar na behandeling.

	survivors (multiple tumours). Self report structure	90 procent was behandeld met radiotherapie (gecorrigeerd voor leeftijd: relatief risico 6.3 p<0.01; 95%CI), waarbij 90% van de basaalcelcarcinomen in het radiotherapieveld viel. Nul tot vier jaar oud bij diagnose geeft een 1.6 verhoogde kans op een NMSC als latere diagnose.
--	--	---

Uitgangsvraag 2: Wat zijn de risicofactoren in de normale populatie voor melanomen?

Study	Study design	Results
Helfand 2001	Review van 500 abstracts met 54 geïnccludeerde studies	Aantal moles: 11-50 (RR 1,7-1.9) 51-100 (RR 3.2-3.7), >100 (RR 7.6-7.7) Atypical moles (irregular and >5mm) (OR 1.6-7.3) Rood of lichte haarkleur (OR 1.4-3.5) Familiëgeschiedenis met melanomen (OR 1.81) Actinic lentigines (OR 3.5) Lichte oogkleur (OR 1.55-1.60) Hevige zonexpositie (OR 2.63) Lichte huidskleur (OR 1.40-1.42) Groeï van een moedervlek (OR 2.3)
Bataille 2003	Genetic epidemiology of melanoma	Genetische factoren: drie genen zijn belangrijk bij bestudering van fouten bij de veroudering, pigmentatie en biologie van melanocyten: CDKN2A, CDK4 en MC1R. De relatie tussen ultraviolette straling en een melanoom is complex. In verschillende studies is gevonden dat blootstelling aan zonlicht (zonnebaden en zonverbrandingen) een kleine verhoging gaven in het risico op het krijgen van een melanoom, daarom is de mate van violette straling geen goede voorspeller voor de kans op het krijgen van een melanoom. Verder is de relatie tussen zonnebrandgebruik en het voorkomen van melanomen nog onduidelijk; de laatste resultaten laten zelfs een verhoogd risico zien op melanomen na zonnebrandgebruik. Door het onderdrukken van zonverbranding blijven mensen langer in de zon waardoor er meer blootstelling aan ultraviolette straling is.

Hoofdstuk 7. Overige bijlagen

7.1 Handleiding voor het format voor de afzonderlijke richtlijnen van LATER

Opbouw

- Start met titel en aanbevelingen (zie laatste blz voor een voorbeeld)
- Wetenschappelijke onderbouwing: vraag/tekst/conclusie per vraag in tabel inclusief eventueel niveau van bewijs (zie hieronder)
- Overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen
- Methoden: search/ werkgroepleden/ aanbevelingen
- Referenties

Aanbevelingen

Welke diagnostiek?

Tekst

Bij wie?

Tekst

Frequentie?

Tekst

Consequenties (mogelijke therapie of doorverwijzing)

Tekst

Algemene adviezen

Tekst

Wetenschappelijke onderbouwing

Vraag

Conclusie

Per vraag moet er een conclusie worden gegeven.

Deze conclusie kan gekoppeld worden aan een niveau (op basis van methodologische kwaliteit) met een specifieke beschrijving (zie hieronder tabel 1 en 2). Indien design studies niet bekend is of om een andere reden dit niet lukt, kan het niveau worden weggelaten. Hiernaast kan in de conclusie tabel ook

het gebrek aan bewijs worden weergegeven. Voor de volgende items kunnen conclusies worden gegeven:

- Frequentie bijwerking
- Etiologie
- Prognose
- Diagnostiek
- Therapie

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies (EBRO-handleiding; www.cbo.nl)

	Interventie	Diagnostisch accuratesseonderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2. Niveaus van conclusie (EBRO-handleiding; www.cbo.nl) (beschrijving is volgens de invulling werkgroep follow-up na kinderkanker)

	Conclusie gebaseerd op
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 Het is aangetoond dat....
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B Het is aannemelijk dat....
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C Er zijn aanwijzingen dat....
Gebrek aan	Er zijn geen aanwijzingen dat....

bewijs	
--------	--

Een voorbeeld:

Conclusie bijwerking/etiologie

Niveau 1	Het is aangetoond dat..... (ref)
Niveau 2	Het is aannemelijk dat ... (ref)
Gebrek aan bewijs	Er zijn geen aanwijzingen dat

Overwegingen van de werkgroep bij het formuleren van de aanbevelingen

Hier wordt aangegeven hoe de conclusies van de wetenschappelijke onderbouwing hebben geleid tot de uiteindelijke aanbevelingen.

Methoden

Zoekstrategie

Hoe waar wanneer?

Werkgroepleden

Werkgroepleden die hebben bijgedragen aan de tekst en de formulering van de aanbeveling.

Aanbevelingen

Wie wanneer?

Referenties

Referenties in de referentielijst in alfabetische volgorde. Eerste 3 auteurs et al.

Voorbeeld:

Aslett H, Levitt G, Richardson A, et al. A review of long-term follow-up for survivors of childhood cancer. Eur J Cancer 2007;43(12):1781-1790.

7.2 Knelpuntenanalyse

Methoden

Voor de werkgroepen 2 en 3 hebben de projectgroepleden tijdens de vergadering de knelpunten vastgesteld. Voor werkgroep 1 heeft de projectgroep een lijst opgesteld over mogelijke onderwerpen voor een knelpuntenanalyse. De lijst van mogelijke onderwerpen was gebaseerd op de bestaande aanbevelingen (zie bijlage knelpuntenanalyse). Deze lijst is in februari 2008 gestuurd naar professionals die actief zijn in de patiëntenzorg voor overlevenden van kinderkanker en de projectgroepleden.

Resultaten

Van 26 personen is een repons ontvangen. De uiteindelijke keuze is gebaseerd op 1) aantal keren dat ja ingevuld is bij een onderwerp, 2) aantal keren dat een onderwerp in de top 5 genoemd werd en 3) een gemiddelde score (aantal ja gedeeld door aantal personen die gereageerd hadden).

Uiteindelijk is er een keuze gemaakt om van 8 onderwerpen verdere vraagstellingen uit te werken.

Hiervoor is een uitgebreidere evidencesamenvatting verricht. Het betreft vraagstellingen op het gebied van het hart, endocrinologie (groeihormoonas), longen, nieren en gehoor.

- Wat is de prognostische waarde van een verminderde ejectiefractie of verkortingsfractie van het hart (asymptotisch hartfalen) op het optreden van later klinisch (symptomatisch) hartfalen of overlijden?
- Wat is de effectiviteit van interventies (ACE-remmers, bètablokkers) bij patiënten met asymptomatisch hartfalen op het optreden van later klinisch (symptomatisch) hartfalen en mortaliteit?
- Wat is het effect van groeihormoonbehandeling bij volwassenen op kwaliteit van leven, cardiovasculair risico of botdichtheid?
- Wat is het beloop in de tijd van de longfunctieafwijkingen bij overlevenden van kinderkanker?
- Wat is de prognostische waarde van microalbuminurie op nierfalen en hart- en vaatziekten (HVZ)?
- Wat is de effectiviteit van medicatie (bijv. ACE-remmers) bij microalbuminurie op hart- en vaatziekten of mortaliteit?
- Geeft behandeling met carboplatin gehoorschade? Wat is het beloop hiervan?
- Bij welke dosis schedelbestraling ontstaat er gehoorverlies?

Bijlage knelpuntenanalyse

Enquete voor knelpuntenanalyse

In de afgelopen jaren zijn er door de Taakgroep LATER van SKION aanbevelingen geschreven voor de follow-up na kinderkanker op basis van de beschikbare literatuur (over prevalentie, beloop, risicofactoren, diagnostiek en eventuele behandeling van late effecten) en discussies.

Nu we een officiële evidence-based richtlijn ontwikkelen, zullen we voor bepaalde vraagstellingen de evidence of het gebrek (!) aan evidence precies moeten nakijken en beschrijven. Deze selectie gaan we maken op basis van deze knelpuntenanalyse. Hierin kunt u vraagstellingen aangeven waarvan u de consequenties voor de aanbevelingen voor de praktijk van belang acht.

We hebben in de bijlage het huidige voorstel voor de aanbevelingen voor screening opgeschreven. Wij vragen u voor welke achterliggende vraagstellingen u een uitgebreid literatuuronderzoek nodig acht om de evidence of het gebrek aan evidence te beschrijven. Het gevonden wetenschappelijke bewijs of juist het gebrek hieraan zal de basis vormen voor de aanbevelingen. Na het afronden van het literatuuronderzoek zal er een plenaire bespreking worden georganiseerd om deze uiteindelijke aanbevelingen te definiëren.

WILT U DE ENQUÊTE INVULLEN en daarbij aangeven
welke vragen u graag door een literatuuronderzoek uitgewerkt zou willen zien?

WILT U OOK IN DE LAATSTE KOLOM UW TOP 5 AANGEVEN?

Vraagstellingen voor knelpuntenanalyse

Endocrinologie

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Aanbevolen diagnostiek Wat is de diagnostische waarde van Igf1 voor het vast stellen van een GH-tekort?				
Effectiviteit van specifieke behandeling Wat is de effectiviteit van GH-behandeling bij volwassenen met GH-deficiency?				
Anders...				

Gehoor

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Beloop Wat is het beloop in de tijd van de gehoorstoornissen? (als onderbouwing voor een audiogram 1 maal per 5 jaar)				
Risicogroepen Na welke dosis schedelbestraling ontstaan er gehoorstoornissen? (als onderbouwing voor het screenen van alle patiënten met schedelbestraling)				
Hoe hoog is het risico op gehoorschade na alleen carboplatin? (als onderbouwing voor het screenen van patiënten die carboplatin hebben gehad)				
Anders....				

Hart

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Aanbevolen diagnostiek Wat is de diagnostische waarde van een verkortingsfractie/ejectiefractie (exclusief reproduceerbaarheid)?				
Wat is de voorspellende waarde van een				

verminderde verkortingsfractie/ ejectiefraction voor later klinisch hartfalen?				
Effectiviteit van specifieke behandeling Wat is de effectiviteit van interventies (ACE-remmers, bètablockers) bij patiënten met subklinisch hartfalen in het algemeen op mortaliteit of klinisch hartfalen?				
Anders.....				

Lever

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Beloop Wat is het beloop in de tijd van de leverfunctiestoornissen bij overlevenden na chirurgie aan lever, radiotherapie, chemotherapie met 6-thioguanine, of na VOD of GVHD? (als onderbouwing voor bloedonderzoek iedere 5 jaar)				
Anders				

Longen

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Beloop Wat is het beloop in de tijd van de longfunctieafwijkingen bij overlevenden na bovengenoemde therapie ?(als onderbouwing voor longfunctieonderzoek iedere 5 jaar)		x		
Anders				

Milt

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Aanbevolen diagnostiek Wat is de diagnostische waarde van Howell Jolly bodies?				

Anders				
--------	--	--	--	--

Nieren

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Aanbevolen diagnostiek Wat is de diagnostische waarde van cystatine C?				
Prognose Wat is de prognostische waarde van microalbuminurie op nierfalen en hart- en vaatziekten?				
Effectiviteit van specifieke behandeling Wat is de effectiviteit van bijv. ACE-remmers bij microalbuminurie op hart- en vaatziekten of mortaliteit?				
Anders				

Psychologie

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Aanbevolen diagnostiek Wat is de diagnostische waarde van de SDQ en de GHQ-28 in het detecteren van psychosociale problemen, post traumatische stress, depressie ?				
Anders				

Vermoeidheid

UITGEBREID EVIDENCE-BASED LITERATUURONDERZOEK IS NODIG VOOR	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Therapie Wat is de effectiviteit op korte en lange termijn van cognitieve gedragstherapie bij volwassenen na kanker met ernstige vermoeidheid?				
Anders				

Mannelijke Fertiliteit
Vrouwelijke Fertiliteit
Vaten
Huid
Gewicht
Gebit
Ogen
Osteoporose

EERDER IS BESLOTEN DAT UITGEBREIDER EVIDENCE-BASED LITERATUUR-ONDERZOEK NIET NODIG IS VOOR DE BOVENSTAANDE ONDERWERPEN:

Bent u het hier mee eens	JA	NEE	WEET NIET	TOP 5 Indien ja: nummer
Indien nee graag suggestie				

Niet meegenomen in knelpuntenanalyse zijn de volgende onderwerpen:

Tweede tumoren
 Neurologie
 Neuropsychologie