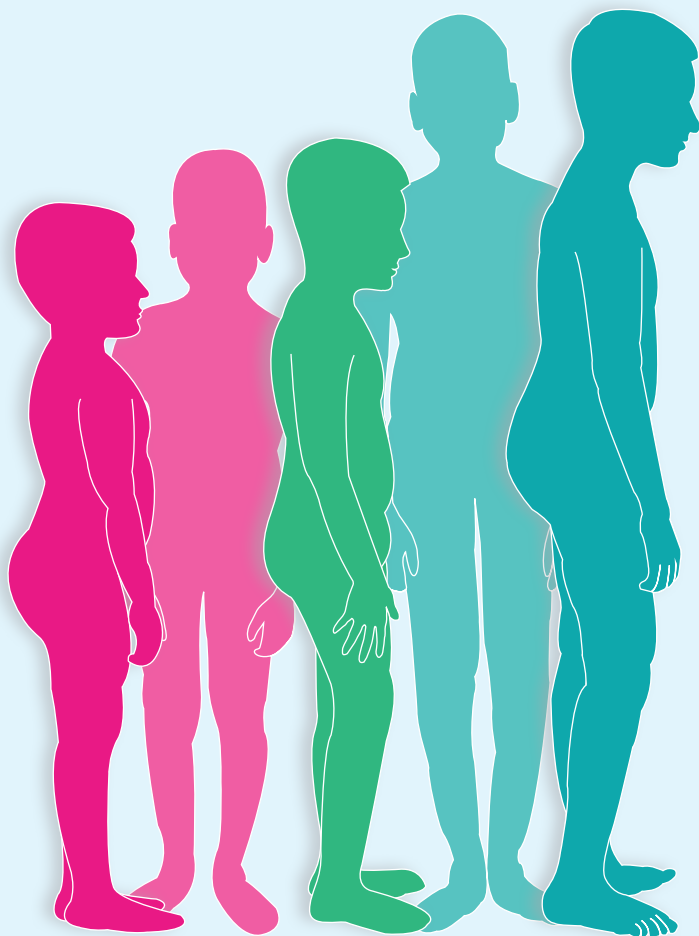


Groeihormoonbehandeling in kinderen met het Prader-Willi syndroom

Van baby tot volwassene



Kind en Groei

PWS team

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

Dr. N.E. Bakker, arts-onderzoeker

Drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker

Drs. S.H. Donze, arts-onderzoeker

Dr. S.T. Lo, arts-onderzoeker

A. Lukoshe MSc, onderzoeker

E. Mahabier MSc, psycholoog

P.M.C.C. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige

B. M. Kerkhof, onderzoeksverpleegkundige

© **Kind en Groei**

Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam

Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam

info@kindengroei.nl

www.kindengroei.nl

T: 010-2251533

F: 010-2250133

Inhoud

Voorwoord	4
1. Inleiding	5
1.1 PWS	5
1.2 Groei en lichaamssamenstelling	6
1.3 Groeihormoon	7
1.4 Puberteit	7
1.5 Bekende effecten van groeihormoonbehandeling	8
2. PWS studie	10
2.1 Hoofdvragen	11
2.2 Methode	11
3. Resultaten	13
3.1 Niet-ingedaalde balletjes	13
3.2 Lichaamssamenstelling	16
3.3 Botdichtheid en puberteit	21
3.4 Energie-inname	24
3.5 Groeifactoren in het bloed	26
3.6 Kwaliteit van leven	27
4. Conclusies	29
Overzicht deelnemende centra en kinderartsen	30

Voorwoord

Beste deelnemers van de PWS studie en ouders/verzorgers,

Sinds april 2002 worden in het kader van de Nederlandse PWS studie kinderen en adolescenten met PWS behandeld met groeihormoon. Dankzij jullie trouwe deelname door de jaren heen hebben we meer kennis verkregen over kinderen en adolescenten met PWS, waardoor we de zorg kunnen optimaliseren. Inmiddels wordt in deze studie niet meer alleen gekeken naar het effect van de groeihormoonbehandeling, maar zijn er ook vele andere aspecten van PWS onderzocht en beschreven.

Wij zijn blij in dit boekje een overzicht te kunnen geven van de nieuwe resultaten uit de PWS studie en deze met jullie te kunnen delen. Algemene aspecten van kinderen met PWS worden beschreven, zoals niet-ingedaalde balletjes bij jongens. Daarna beschrijven we de veiligheid van groeihormoonbehandeling en de langetermijneffecten op lichaamssamenstelling, lengtegroei, botdichtheid, energie-inname, IGF bioactiviteit en kwaliteit van leven. Het boekje eindigt met een kort overzicht van de conclusies.

De afgelopen 4 jaar heb ik met veel plezier en enthousiasme bij de PWS studie gewerkt. Graag wil ik dan ook alle deelnemers en hun ouders/verzorgers en alle overige betrokkenen hartelijk danken voor de jarenlange inzet. Jullie maken onderzoek naar het verbeteren van de behandeling van kinderen met PWS mogelijk. Ik ben onder de indruk van jullie enthousiasme, geduld, interesse en inzet, al 13 jaar lang! Zonder jullie zou er geen onderzoek mogelijk geweest zijn. In het bijzonder wil ik graag Zameer en zijn ouders bedanken voor de toestemming om zijn foto's in dit boekje en voor de kافت te gebruiken.

Namens het PWS team,
Nienke Bakker, arts-onderzoeker Stichting Kind en Groei

1. Inleiding

1.1 PWS

Het Prader-Willi syndroom (PWS) werd voor het eerst beschreven in 1956 door 3 artsen: Prader, Labhart en Willi. Zij beschreven een groep kinderen met allemaal dezelfde kenmerken, zoals ernstige spierslakte bij de geboorte, niet-ingedaalde balletjes bij de jongens, een kleine lengte, kleine handen en voeten, overgewicht en een ontwikkelingsachterstand. Pas begin jaren 80 werd duidelijk dat PWS ontstond door een afwijking op chromosoom 15. Het typische beloop van PWS kan grofweg onderverdeeld worden in 5 fases:

- In de baarmoeder: weinig bewegingen van het kind en wat achterstand in groei vergeleken met broers of zussen.
- Baby: eerst gekenmerkt door ernstige spierslakte en moeite met drinken, gevolgd door een fase waarin het kind netjes langs zijn of haar groeilijn groeit en het gewicht normaal toeneemt.
- Kleuter: eerst geassocieerd met een toename in het gewicht zonder dat het kind meer eetlust heeft of meer gaat eten, gevolgd door de fase waarin het gewicht blijft toenemen en er ook sprake is van een verhoogde interesse in eten.
- Schoolkind en adolescent: gekenmerkt door veel eetlust en veel willen eten, de hyperfagie, meestal in combinatie met voedselzoekgedrag, gebrek aan verzadigingsgevoel en gedragsproblemen.
- Volwassene: de enorme eetlust verdwijnt en de volwassene heeft weer een verzadigingsgevoel.

In de praktijk zien we dat niet iedereen met PWS deze fases precies zo doorloopt en dat een kind ook in een bepaalde fase kan blijven hangen.

1.2 Groei en lichaamssamenstelling

Vanaf het eerste begin in de baarmoeder groeien kinderen. Hoe lang je wordt, is voor een groot deel afhankelijk van de lengte van de ouders. Daarnaast zijn goede voeding, een goede gezondheid en de hormoonaanmaak in het lichaam van groot belang.

De lengtegroei wordt altijd ingetekend op een groeicurve. Zo kunnen we gemakkelijk jongens en meisjes van verschillende leeftijden vergelijken met de Nederlandse referentie populatie. De lengte is gemiddeld voor de leeftijd als die zich op de nullijn in de groeicurve bevindt. De helft van de Nederlandse kinderen heeft een lengte boven de nullijn en de helft heeft een lengte onder de nullijn. Van al deze kinderen heeft 95% een lengte tussen de -2 en de +2 lijnen. Dit noemen we normaal.

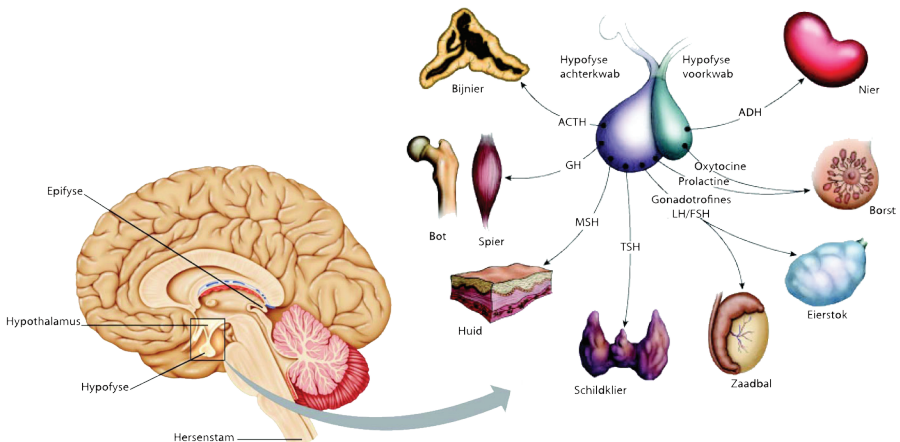
De groei bij kinderen met PWS verloopt anders. Kinderen en volwassenen met PWS zijn kleiner dan leeftijdsgenoten en hebben een afwijkende lichaamssamenstelling. Bij de geboorte zijn ze vaak wat kleiner en lichter dan hun broers en zussen en zonder groeihormoonbehandeling is de volwassenlengte bij meisjes gemiddeld 145-150 cm en bij jongens 155-162 cm.

Daarbij hebben ze van baby af aan meer vetweefsel en minder spierenmassa dan leeftijdsgenootjes. Hierdoor kost het drinken, rollen, gaan zitten en leren lopen veel meer moeite. Dit zorgt voor een ontwikkelingsachterstand. De spieren zijn een belangrijke motor in ons lichaam die zorgen voor een goede stofwisseling en het verbranden van eten. Doordat mensen met PWS minder spiermassa hebben, werkt hun stofwisseling langzamer en worden ze met weinig eten sneller dik dan anderen. Bij de hyperfagie die veel mensen met PWS hebben, is het dan ook een enorme uitdaging om op gewicht te blijven.

1.3 Groeihormoon

Het belangrijkste hormoon om te groeien is groeihormoon. Groeihormoon is een eiwit dat gemaakt wordt in de hersenen; in de hypofyse. De hypofyse is een klier onder in de hersenen die wordt aangestuurd door de hypothalamus om hormonen te maken. Waaronder dus het groeihormoon, maar bijvoorbeeld ook het schildklierhormoon en de puberteitshormonen.

Figuur 1. Links: de hersenen met daarin de hypothalamus en de hypofyse. Rechts: de hypofyse met alle hormonen die hij maakt en de doelorganen.



Groeihormoon heeft een directe invloed op de botten en de spieren en zo op de lengtegroei. In de lever stimuleert groeihormoon de vorming van groeifactoren. Eén van de belangrijkste groeifactoren is Insulin-like Growth Factor I (IGF-I). Net als groeihormoon zet IGF-I kraakbeen om in botweefsel. Zo worden de botten langer. Naast een stimulerende werking op de lengtegroei zorgt groeihormoon ook voor een toename van spiermassa en een vermindering van de vetmassa. Al meer dan 40 jaar wordt groeihormoon voorgeschreven voor de behandeling van zeer kleine kinderen met een groeihormoontekort. Tot 1985 werd dit groeihormoon gemaakt uit hypofyses van overleden mensen. Tot die tijd was het een heel schaars product. Sinds 1986 kan het menselijk groeihormoon in de fabriek worden nagemaakt. Hierdoor kunnen veel meer kinderen met groeihormoon behandeld worden en kon er ook meer onderzoek gedaan worden. Kunstmatig groeihormoon kan niet via een tablet of een drankje worden ingenomen, omdat het dan in de maag door het maagzuur wordt afgebroken en niet meer werkzaam is. Groeihormoon moet daarom dagelijks onder de huid worden ingebracht met behulp van een injectiepen. Normaal gesproken wordt groeihormoon aangemaakt in de hypofyse aan het begin van de nacht. Daarom wordt geadviseerd de groeihormooninjectie net voor het slapen gaan te geven.

1.4 Puberteit

Vanaf het tweede levensjaar groeien gezonde kinderen met een gelijkmatige groeisnelheid. Die constante groeisnelheid houdt op aan het begin van de puberteit (bij meisjes rond de 11-12 jaar en bij jongens rond de 12-13 jaar) en wordt gevuld door de groeispuurt. Deze groeispuurt wordt veroorzaakt door de puberteitshormonen oestradiol en testosteron. De puberteitshormonen worden vanuit de hypofyse aangestuurd door hormonen (LH en FSH). De puberteitshormonen zorgen naast de groeispuurt ook voor geslachtsontwikkeling en een toename van de botrijping. Aan het einde van de puberteit raken de groeischijven volledig met de botten vergroeid en dan kun je niet meer groeien. Kinderen met PWS maken wel puberteitshormonen aan, maar in een kleine hoeveelheid. De leeftijd waarop de puberteit begint bij kinderen met PWS is over het algemeen gelijk aan leeftijdsgenootjes, maar verloopt vertraagd of onvolledig. Hierdoor zien we ook geen duidelijke groeispuurt zoals bij leeftijdsgenootjes. De toename van botrijping gebeurt dus onder invloed van oestradiol en testosteron. Deze hormonen zorgen ook voor de stevigheid van de botten. Als er weinig puberteitshormonen zijn, is de kans op botontkalking groter. Dit wordt dan ook vaak gezien bij volwassenen met PWS.

1.5 Bekende effecten van groeihormoonbehandeling

Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat groeihormoon een effectieve behandeling is voor kinderen met PWS. Door de Landelijke PWS Cohort studie weten we inmiddels ook veel meer over de zorg en behandeling van kinderen met PWS. Samengevat zijn de volgende belangrijke bevindingen al gedaan:

- Groeihormoon heeft een positief effect op de toename van spierweefsel en de afname van vetweefsel.
- Kinderen met PWS die voor de puberteit zijn gestart met groeihormoon bereiken een normale lengte vergeleken met leeftijdsgenootjes.
- Groeihormoon heeft een gunstig effect op de motorische en psychische ontwikkeling, vooral wanneer er op jonge leeftijd wordt gestart met behandelen.
- Groeihormoon verbetert de cognitie (intelligentie) van kinderen met PWS.
- Groeihormoon heeft geen nadelig effect op slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen. Echter, zieke kinderen met PWS hebben een toename van het aantal ademstops (apneus).
- De schildklierfunctie wordt niet beïnvloed door groeihormoonbehandeling.
- Groeihormoon heeft geen effect op de bloeddruk en de suikerwaarden in het bloed. Het heeft een positief effect op de verhouding tussen goede en slechte vetten in het bloed. Het goede HDL-cholesterol stijgt en het slechte LDL-cholesterol daalt.
- Tijdens ziekte of stress wordt bij 60% van de kinderen onvoldoende stresshormoon (cortisol) gemaakt door de bijniere, omdat de bijniere niet voldoende worden gestimuleerd vanuit de hypofyse in de hersenen. We noemen dit een centrale bijnierinsufficiëntie. Tijdens ziekte, operatie of stress wordt dan ook een hydrocortison behandeling aanbevolen.
- Groeihormoon heeft geen invloed op het ontstaan of verergeren van een scoliose (kromming van de rug). Bij jonge kinderen onder de 10 jaar heeft ongeveer 30% een scoliose en dit percentage loopt op tot 80% bij pubers.
- Kinderen met PWS hebben een vroege pubarche. Dit betekent dat ze jong al okselhaar en schaamhaar krijgen met daarbij een meer volwassen lichaamsgeur en puistjes. Groeihormoon heeft hier geen invloed op.
- De meeste jongens met PWS komen redelijk goed in de puberteit, maar maken na verloop van tijd toch te weinig testosteron aan. Dit betekent dat ze meestal niet, of misschien sterk verminderd vruchtbaar zijn. Groeihormoon heeft hier geen invloed op.
- De puberteit bij meisjes begint normaal, maar verloopt vertraagd of niet volledig. De rijping van eicellen is gestoord, maar niet helemaal afwezig. Er bestaat dus een hele kleine kans dat sommige vrouwen met PWS vruchtbaar zijn.

Van onderzoek, komt onderzoek. Door het werken met kinderen en jongeren met PWS kwamen er nieuwe vragen aan het licht. Er was bijvoorbeeld nog geen onderzoek gedaan naar de behandeling van jongetjes met PWS met niet-ingedaalde balletjes. Ook was er weinig bekend over de veiligheid en langetermijneffecten van groeihormoon op onder andere lichaamssamenstelling, lengtegroei, botdichtheid, energie-inname en kwaliteit van leven. Tevens wilden we graag meer onderzoek doen naar de hoge waarden van groeifactoren in het bloed die we vaak zien bij kinderen met PWS. In de volgende hoofdstukken zullen alle onderwerpen één voor één worden besproken en uitgelegd.



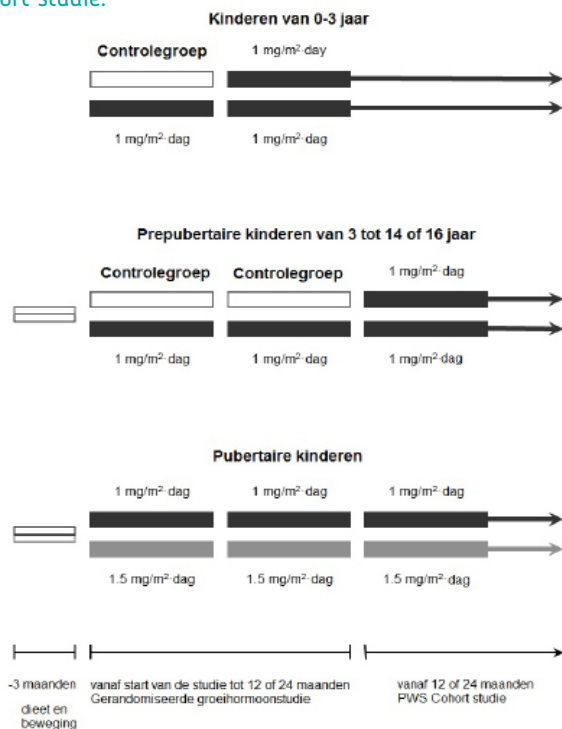
Figuur 2. Overzicht van de onderwerpen die in de volgende hoofdstukken worden uitgelegd.

2. PWS studie

2.1 Coördinatie studie

In 2002 startte de Landelijke Groeihormoonstudie voor kinderen met PWS om het effect van groeihormoonbehandeling op de groei, lichaamssamenstelling, mate van activiteit en psychologische ontwikkeling te onderzoeken. In het begin werd dit onderzocht in een gecontroleerde studie, waarbij de helft van de kinderen behandeld werd met groeihormoon (behandelgroep) en de andere helft niet (controle groep). Deze studie duurde 1 jaar voor jonge kinderen (onder de 3,5 jaar) en 2 jaar voor prepubertaire kinderen (meisjes onder de 14 jaar en jongens onder de 16 jaar). Na deelname aan de gecontroleerde studie werden alle kinderen behandeld met groeihormoon en gevolgd in de Landelijke PWS Cohort studie. De studieopzet van de studies ziet u weergegeven in figuur 3. Sinds 2008 worden er alleen nog maar kinderen geïncludeerd in de Landelijke PWS Cohort studie en worden alle kinderen behandeld met groeihormoon vanaf de leeftijd van 6 maanden.

Figuur 3. Opzet van de Landelijke gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoonstudie en de PWS Cohort studie.



De Landelijke PWS studie wordt gecoördineerd door Stichting Kind en Groei te Rotterdam. Het PWS onderzoeksteam bestaat uit meerdere arts-onderzoekers, 2 verpleegkundigen en een psychologe. Halfjaarlijks bezoeken de arts-onderzoekers en de verpleegkundigen de lokale poliklinieken, waar zij in samenwerking met de kinderarts de kinderen zien en metingen uitvoeren. Achttien ziekenhuizen zijn bij het onderzoek aangesloten (figuur 4). Gestandaardiseerde metingen, zoals de DEXA-scan, vinden plaats in het Erasmus Medisch Centrum/ Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam: bij start, 6 maanden, 12 maanden en vervolgens jaarlijks.



figuur 4. Deelnemende ziekenhuizen zoals ook achterin het boekje vermeld

2.2 Deelname aan de groeihormoonstudie

Tot 1 januari 2015 werden er 163 kinderen geïncludeerd. Voor deelname aan de PWS studie gelden de volgende criteria:

- Het kind heeft een genetisch bewezen PWS.
- De leeftijd is tussen de 6 maanden en 16 jaar.
- De botleeftijd is niet ouder dan 14 jaar voor meisjes en voor jongens niet ouder dan 16 jaar.
- Redenen waarom een kind niet kan deelnemen zijn:
- Geen medewerking van het kind en/of ouders.
- Er is sprake van ondervoeding.
- Behandeling met medicijnen die het gewicht en/of de hoeveelheid vet verminderen.

2.3 Studieopzet

Zeer jonge kinderen

De groep jonge kinderen bestaat uit 49 kinderen met een leeftijd onder de 3,5 jaar. De ene helft van deze groep kinderen werd behandeld met groeihormoon, terwijl de andere helft werd gevolgd zonder behandeld te worden met groeihormoon. Na 1 jaar werden alle kinderen behandeld met groeihormoon en gevolgd in de PWS Cohort studie.

Prepubertaire kinderen

De prepubertaire groep bestaat uit 50 kinderen. Meisjes hebben een leeftijd tussen de 3,5 en 12 jaar en jongens tussen de 3,5 en 14 jaar. Alle kinderen zijn bij start van de studie nog niet in de puberteit (prepubertair). Deze kinderen werden ook verdeeld in een behandelgroep en een controle groep, maar werden voor een periode van 2 jaar gevolgd. Na deze 2 jaar werden alle kinderen behandeld met groeihormoon en gevolgd in de PWS Cohort studie.

Pubertaire kinderen

De pubertaire groep bestaat uit 9 kinderen. De meisjes zijn ouder dan 12 en de jongens ouder dan 14. Alle kinderen in de pubertaire groep zijn in de puberteit. Deze kinderen werden verdeeld over 2 groepen. De ene groep werd behandeld met groeihormoon met een dosis van 1 mg/m^2 per dag en de andere groep kreeg een dosis van $1,5 \text{ mg/m}^2$ per dag.

Inclusie direct in de Cohort studie

Vanaf 2008 werden 55 kinderen direct geïncludeerd in de PWS Cohort studie. Deze kinderen worden vervolgd gedurende de gehele groeihormoonbehandeling, in principe tot ze zijn uitgegroeid. Alle kinderen worden meteen behandeld met een dosis van 1 mg/m^2 per dag. Momenteel wordt er alleen nog geïncludeerd in de PWS Cohort studie.

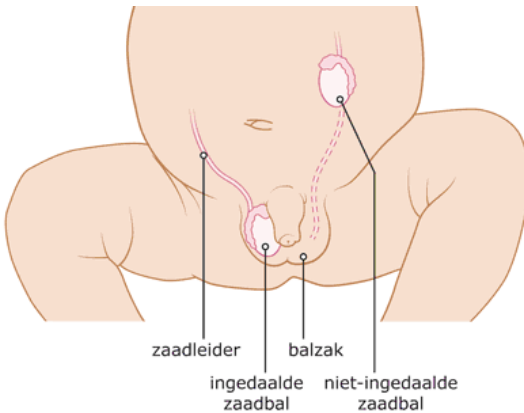
3. Resultaten

3.1 Niet-ingedaalde balletjes

Achtergrond

Jongetjes met PWS worden meestal geboren zonder ingedaalde balletjes. Aan 1 of 2 kanten zit het balletje vaak nog in de buik of in de lies. De zaadballen ontwikkelen zich voor de geboorte in de buik. Ongeveer 4 weken voordat een jongen geboren wordt, zakken de balletjes door het lieskanaal in de balzak. In figuur 5 ziet u hoe dit gebeurt.

Figuur 5. Indaling van de zaadbal.



Waarom dit bij jongens met PWS niet goed gaat, is niet bekend. Het zou kunnen komen doordat er al in de baarmoeder onvoldoende hormonen aanwezig zijn die er voor moeten zorgen dat de balletjes indalen.

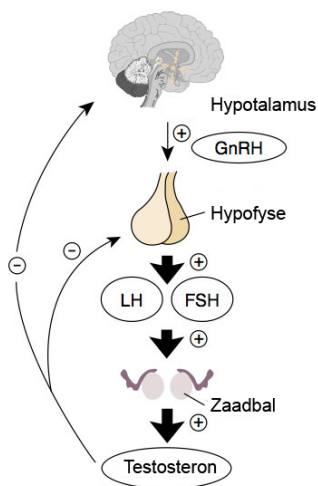
Nu is het zo dat de balletjes via een operatie in de balzak geplaatst worden. De balletjes zitten echter vast aan een streng met bloedvaten, zenuwen en de zaadleider. De uroloog die de operatie doet, merkt vaak dat deze streng niet lang genoeg is en dat de balletjes niet goed in de balzak geplaatst kunnen worden. Ons idee was dat we met een behandeling met het hormoon hCG de indaling, zoals die zou moeten zijn in de baarmoeder, kunnen nabootsen in jongetjes met PWS.

Doel

Het doel was om te onderzoeken of er minder operaties nodig zouden zijn en of deze operaties dan gemakkelijker zouden worden.

HCG staat voor human choriongonadotrofine. Dit hormoon wordt tijdens de zwangerschap gemaakt door de placenta van de moeder. Het lijkt heel erg op het hormoon LH (luteïniserend hormoon), wat normaal door de hypofyse gemaakt wordt, en wat een stimulerende werking heeft op de zaadbal. LH is moeilijk na te maken voor gebruik als medicijn. HCG kan gemaakt worden uit de urine van zwangere vrouwen. Wellicht kent u dit van de actie Moeders voor Moeders.

Figuur 6. Hormoonsysteem van de man



In figuur 6 zien we een samenvatting van hoe de hormonen werken bij een man. In de hersenen maakt de hypothalamus GnRH. Door GnRH gaat de hypofyse LH en FSH maken. LH zorgt ervoor dat de zaadbal testosteron maakt. Doordat de zaadbal actief testosteron gaat maken, wordt hij zwaarder en zakt hij naar de balzak. Bij jonge jongetjes zijn dan ook hoge waarden testosteron in het bloed te meten.

Resultaten

Op 1 juli 2013 hadden in onze landelijke PWS studie 16 jongetjes onder de 3,5 jaar een hCG behandeling gekregen. Twee keer in de week, gedurende 6 weken, kregen zij een prik in een spier met het hormoon hCG. Van de 16 jongetjes had 1 jongetje aan 1 kant al een goed ingedaald balletje en aan de andere kant niet. Bij twee jongetjes bleek dat ze maar aan 1 kant een goed balletje hadden. In totaal waren er dus 29 balletjes die konden zakken door de hCG behandeling.

- 23% van de balletjes zaten na de hCG behandeling stabiel in de balzak en hoefden niet meer geopereerd te worden.
- 62% van de balletjes zakten naar een lagere positie en hoefden alleen te worden vastgezet in de balzak met een kleine operatie.
- 14% van de balletjes veranderden niet van plaats. Deze balletjes moesten naar beneden gehaald worden met een operatie en in de balzak worden vastgezet.

Tijdens de behandeling waren er 6 jongetjes die een klein beetje donzig schaamhaar ontwikkelden. Dit komt omdat er meer testosteron gemaakt wordt door de zaadballen tijdens de behandeling. Drie jongetjes leken wat meer vocht vast te houden. Na de behandeling zijn deze verschijnselen weer weggegaan.

Bij alle jongetjes die geopereerd zijn, zag de uroloog dat het lieskanaal niet gesloten was. Normaal hoort dit dicht te gaan zodat het balletje stabiel in de balzak blijft zitten. Als het lieskanaal openblijft, kan de bal dus ook weer naar boven toe kruipen.

Tijdens de operatie is er van alle balletjes een heel klein stukje genomen, een biopt. Hierdoor konden we het weefsel van de balletjes onderzoeken. We wilden graag onderzoeken hoe de cellen eruit zagen. We vonden bij alle jongens normaal en gezond weefsel. Wel zagen we dat de oudere jongens, rond de 3 jaar, minder stamcellen hadden dan de jongere jongens van 1 jaar. Stamcellen kunnen later uitgroeien tot spermaproducerende cellen. Het lijkt er dus op dat al in de vroege jaren de vruchtbaarheid van de jongens snel achteruit gaat.

Conclusie

Onze studie laat zien dat hCG behandeling bij de meeste jongetjes zorgt voor een lagere positie van de zaadballen. De operatie die eventueel nog nodig is, duurt minder lang omdat de balletjes gemakkelijker in de balzak kunnen worden vastgemaakt.

3.2 Lichaamssamenstelling

Achtergrond

We weten vanuit eerder onderzoek dat 4 jaar groeihormoonbehandeling bij kinderen die nog niet in de puberteit zijn, goede effecten heeft op de lengte, de spiermassa en het vetweefsel.

Doel

Voor dit onderzoek hebben we gekeken naar het effect van groeihormoonbehandeling gedurende 8 jaar. We wilden graag onderzoeken of de positieve effecten die eerder gevonden zijn, ook blijven tijdens de puberteit en of het veilig is om groeihormoon voor langere tijd te gebruiken.

Resultaten

Op 1 januari 2013 zaten in onze landelijke PWS studie 60 kinderen die 8 jaar (of langer) groeihormoon gebruikten. Deze groep kinderen was gemiddeld 5,5 jaar oud bij het starten van de behandeling en op dat moment nog niet in de puberteit. Vijftig van de 60 kinderen kwamen wel in de puberteit tijdens de groeihormoonbehandeling.

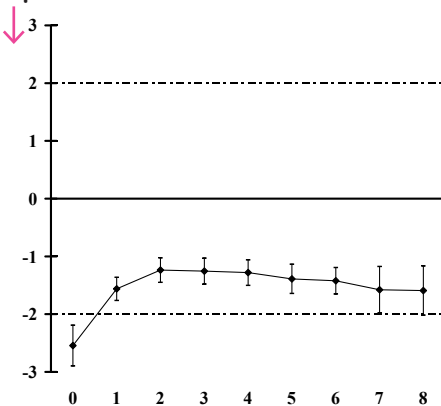
In de volgende grafieken laten we zien wat er gebeurt tijdens 8 jaar groeihormoonbehandeling. Op de horizontale lijn staan de jaren van groeihormoongebruik en op de verticale lijn de SD scores (SDS). SD scores worden berekend aan de hand van een controlegroep. Wij hebben als controlegroep Nederlandse schoolkinderen gebruikt. Van al deze kinderen heeft 95% een SDS tussen de -2 en de +2 lijn. Dit noemen we allemaal normaal. SD scores zijn handig om te gebruiken als kinderen van verschillende leeftijden en geslacht vergeleken moeten worden.

Voorbeeld: Je kunt pas wat over de lengte van een kind zeggen als je weet hoe lang het kind is, maar alleen als je ook weet hoe oud het kind is en of het een jongen of een meisje is. Jan is 5 jaar en 122,5 cm lang. Piet is 7 jaar en ook 122,5 cm lang. Jan is lang en heeft een SD score van +2, hij zit dus op de bovenste lijn van de groeicurve. Piet is ouder en zijn SD score is -0,7. Hij zit dus op een lagere lijn in de groeicurve. Meisjes zijn wat korter dan jongens, dus voor hen zullen de waarden weer net wat anders liggen. Door SD scores te berekenen kun je de lengtes van jongens en meisjes met verschillende leeftijden met elkaar vergelijken. SD scores zijn voor allerlei soorten metingen te berekenen. Tussen de -2 en de +2 SDS noemen we normaal. De nullijn is het gemiddelde in Nederland.

Figuur 7 laat het verloop van de spiermassa zien. We zien dat de spiermassa bij kinderen met PWS erg laag is op tijdstip 0, dit is het moment van de start van de studie, als ze nog geen groeihormoon gebruiken. In de eerste 2 jaar van de behandeling stijgt de spiermassa en blijft daarna min of meer stabiel. Na 8 jaar groeihormoonbehandeling is de spiermassa goed verbeterd, maar het is gemiddeld lager dan bij leeftijdsgenootjes. Wat ook opvalt, is dat de spiermassa in SD scores weer ietsje naar beneden zakt. Dat komt waarschijnlijk omdat we de kinderen met PWS vergelijken met Nederlandse kinderen die goed in de puberteit komen. Voor jongens betekent dit ook dat ze door de mannelijke hormonen gespierder worden. Bij de jongens met PWS zien we dit veel minder. Jongens met PWS kunnen mannelijk hormoon gaan gebruiken, maar meestal gebeurt dit als ze wat ouder zijn.

Figuur 8 laat het verloop in vetpercentage zien. We zien hier dat kinderen met PWS een hoog vetpercentage hebben. In het eerste jaar dat ze groeihormoon gebruiken zakt dit flink, maar in het verdere verloop blijft dit stabiel rond de +2 SDS. Dit lijkt misschien niet goed, want +2 SDS is hoog, maar het blijft wel stabiel en neemt dus niet verder toe.

Spiermassa SDS

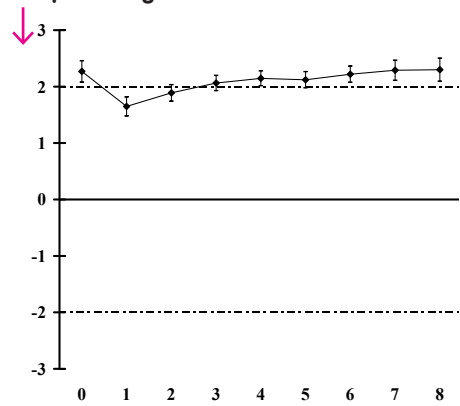


Jaren groeihormoonbehandeling



Figuur 7. Spiermassa SDS ten opzichte van Nederlandse referentie kinderen

Vetpercentage SDS

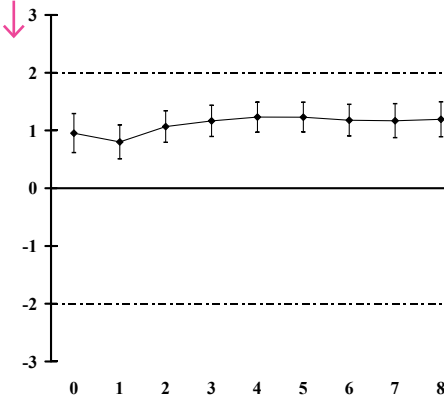


Jaren groeihormoonbehandeling



Figuur 8. Vetpercentage SDS ten opzichte van Nederlandse referentie kinderen

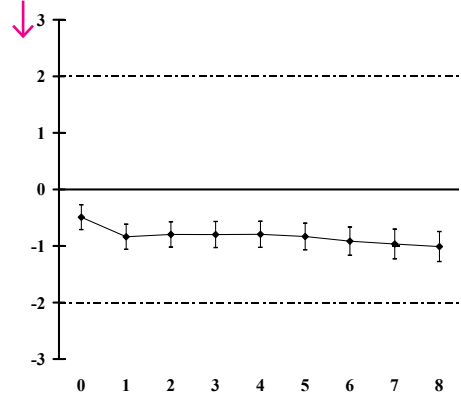
BMI NL SDS



Jaren groeihormoonbehandeling
→

Figuur 9. BMI ten opzichte van Nederlandse referentie kinderen

BMI PWS SDS



Jaren groeihormoonbehandeling
→

Figuur 10. BMI ten opzichte van onbehandelde kinderen met PWS

Figuur 9 laat het verloop in Body Mass index (BMI) zien. De BMI zegt iets over de verhouding tussen de lengte en het gewicht. De BMI kun je ook weergeven in SDS.

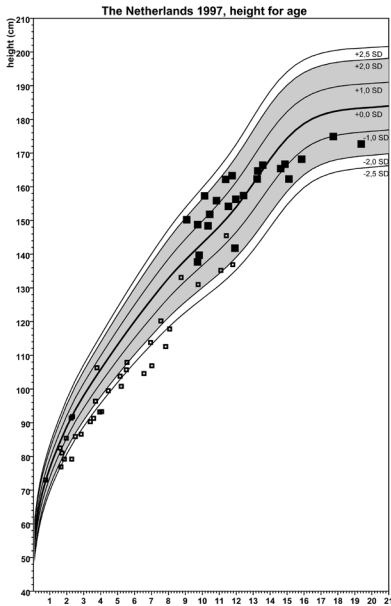
De grafiek in figuur 9 laat ongeveer hetzelfde patroon zien als de grafiek van het vetpercentage in figuur 8. Gemiddeld zit onze groep kinderen heel netjes rond de +1 lijn. Zoals eerder gezegd, noemen we tussen de -2 en +2 normaal. Dit betekent dat vergeleken met de Nederlandse kinderen, onze groep het heel goed doet!

Nog mooier is dit terug te zien in de grafiek die de BMI SDS laat zien in vergelijking met een groep kinderen met PWS die nooit behandeld is met groeihormoon.

In figuur 10 zien we dat de BMI van de behandelde kinderen veel beter is dan de BMI van onbehandelde kinderen.

Tot slot nog 2 groeicurven die laten zien hoe lang de jongens en de meisjes waren bij het starten van de groeihormoonbehandeling en 8 jaar later.

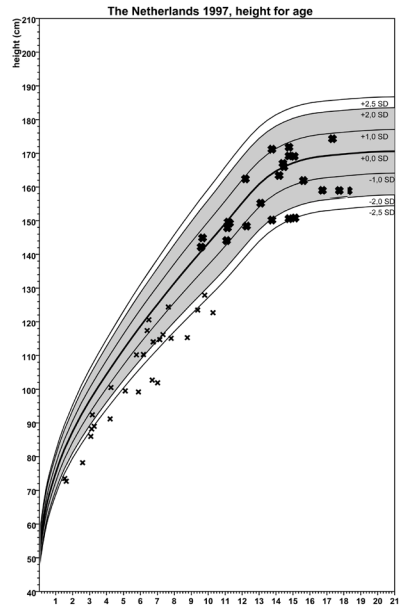
Jongens



□ start

■ 8 jaar GH

Meisjes



× start

× 8 jaar GH

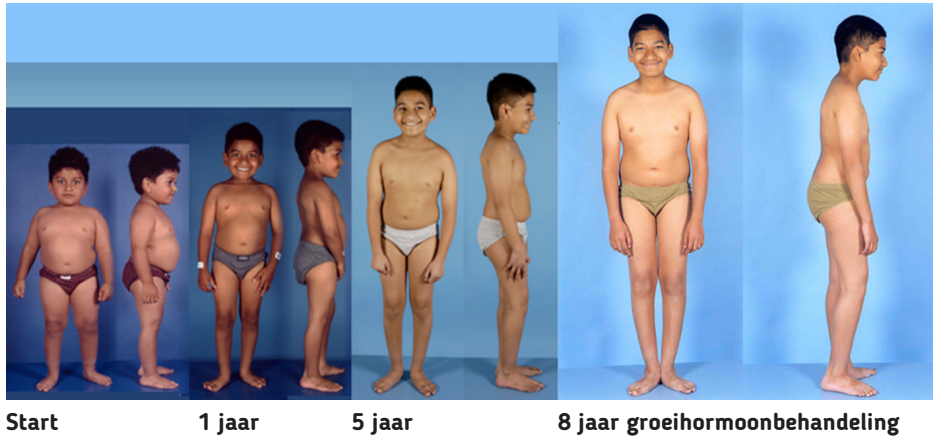
Figuur 11. Nederlandse groeicurve met links jongens en rechts meisjes met PWS bij start en na 8 jaar groeihormoonbehandeling.

Veiligheid

Tijdens de controles in Rotterdam prikken we altijd bloed, meten we de bloeddruk en maken we een röntgenfoto van de hand om naar de botleeftijd te kijken. In het bloed kijken we o.a. naar de groeifactoren, de suikerhuishouding en de vetten. De groeifactorspiegels zijn tijdens groeihormoonbehandeling opvallend hoog bij kinderen met PWS. Ze zijn hier erg gevoelig voor. Bij 10 van de 60 kinderen was het nodig om de dosering te verlagen. We doen dit, omdat we graag willen dat de waarden in het hoog-normale gebied blijven. In paragraaf 3.5 beschrijven we onderzoek naar groeifactoren bij PWS.

De suikerhuishouding, de vetten in het bloed en de bloeddruk blijven tijdens groeihormoonbehandeling allemaal heel stabiel en de botleeftijd gaat gemiddeld niet voor- of achterlopen.

Figuur 12. Uiterlijk gedurende 8 jaar groeihormoonbehandeling in een jongen met PWS.



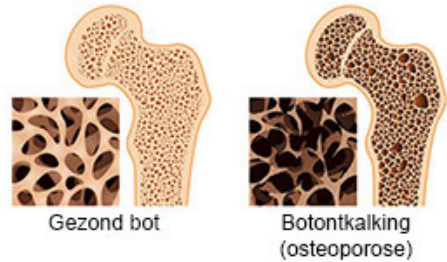
Conclusie

Onze studie laat zien dat groeihormoon veilig is en een positief effect heeft op de spiermassa en de lengtegroei. Het vetpercentage en de BMI worden door de groeihormoonbehandeling onder controle gehouden.

3.3 Botdichtheid en puberteit

Achtergrond

Gedurende de kinderleeftijd worden botten steeds sterker. Dit komt omdat de botdichtheid toeneemt onder invloed van lichamelijke activiteit en hormonen, zoals schildklierhormoon, groeihormoon en mannelijke en vrouwelijke hormonen, de geslachtshormonen. De piek in botdichtheid wordt normaal gesproken bereikt op de leeftijd van 18-20 jaar in meisjes en 18-23 jaar in jongens. De stevigheid van de botten later in het leven, wordt met name bepaald door de hoogte van de piek die bereikt is. Kinderen en adolescenten met PWS hebben een hoger risico op een lagere botdichtheid, omdat ze vaak lage groeihormoon waarden in het bloed hebben, niet goed in de puberteit komen en een inactieve leefstijl hebben. Het is dan ook bekend dat ouderen met PWS meer risico hebben op botontkalking en daardoor ook op botbreuken. In figuur 13 ziet u een plaatje hoe een gezond bot eruit ziet en een bot met botontkalking, ook wel osteoporose genoemd.



Figuur 13. Links een gezond bot en rechts een bot met botontkalking

Doel

Ouderen met PWS zijn nooit behandeld met groeihormoon en gegevens over botdichtheid in kinderen en adolescenten met PWS gedurende langdurig groeihormoon gebruik waren niet bekend. Daarom hebben we het effect van langdurig groeihormoongebruik en tevens het effect van de puberteitsontwikkeling op de botdichtheid onderzocht.

Resultaten

In 77 kinderen die nog niet in de puberteit waren gedurende 4 jaar groeihormoonbehandeling en in 64 kinderen die wel in de puberteit kwamen tijdens 9 jaar groeihormoonbehandeling hebben we de botdichtheid van het hele lichaam en van het onderste gedeelte van de wervelkolom onderzocht. De botdichtheid kunnen we meten met de DEXA-scan.

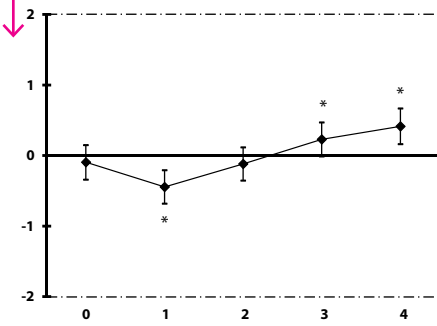


Figuur 14. Een jongen met PWS onder de DEXA-scan

In figuur 15 ziet u dat in de kinderen die nog niet in de puberteit waren de botdichtheid van het hele lichaam en de wervelkolom significant verbeterden gedurende 4 jaar groeihormoonbehandeling.

Figuur 15. Botdichtheid in prepubertaire kinderen gedurende 4 jaar groeihormoonbehandeling

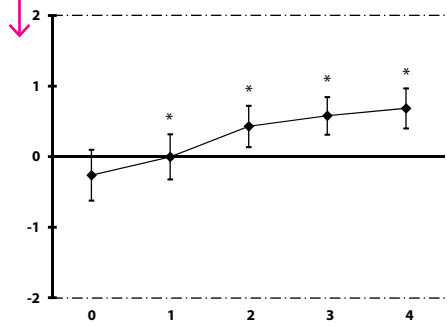
Botdichtheid hele lichaam SDS



Jaren groeihormoonbehandeling



Botdichtheid wervelkolom SDS



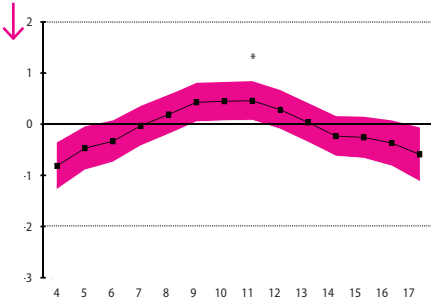
Jaren groeihormoonbehandeling



Gedurende adolescentie daalde de botdichtheid significant, in meisjes vanaf 11 jaar en in jongens vanaf 14 jaar (zie *). De botdichtheid bleef wel in het normale gebied. Na 9 jaar groeihormoonbehandeling was de spiermassa de belangrijkste voorspeller van de botdichtheid in adolescenten met PWS. Dus hoe meer spiermassa iemand had, hoe hoger de botdichtheid.

Meisjes

Botdichtheid hele lichaam SDS

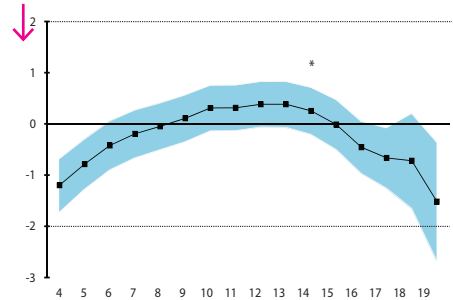


Leeftijd (jaren)



Jongens

Botdichtheid hele lichaam SDS



Leeftijd (jaren)



Figuur 16. Verloop van de botdichtheid in meisjes en jongens

Conclusie

Deze lange termijn groeihormoonstudie laat zien dat de botdichtheid stabiel blijft in kinderen met PWS die nog niet in de puberteit zijn, maar dat het daalt tijdens de adolescentie. Waarschijnlijk komt dit doordat kinderen met PWS een onvolledige puberteitsontwikkeling hebben. De puberteitsontwikkeling begint wel goed, maar zet niet goed door. Ook de hoeveelheid geslachtshormonen blijft laag. Gebaseerd op onze bevindingen adviseren we kinderartsen en internisten alert te zijn op dit probleem en tijdig met geslachtshormonen te starten als de mannelijke en vrouwelijke hormoonspiegels in het bloed laag blijven.

3.4 Energie-inname

24

Achtergrond

Overgewicht komt veel voor bij kinderen met PWS. PWS is dan ook de meest voorkomende oorzaak van syndromale obesitas. Daarom is het dieet één van de belangrijkste aspecten in de behandeling. Zonder groeihormoon worden kinderen met PWS steeds dikker, maar we weten inmiddels dat met groeihormoonbehandeling lang niet alle kinderen te zwaar worden. Het is bekend dat kinderen die vanwege een andere aandoening groeihormoon krijgen, tijdens de behandeling meer gaan eten. De vraag was of dat bij kinderen met PWS ook gebeurt. Er was nauwelijks onderzoek gedaan bij kinderen met PWS hoeveel ze eten, ofwel hoeveel calorieën ze binnen krijgen en of er een verschil in calorie-inname is tussen kinderen met groeihormoonbehandeling en zonder.

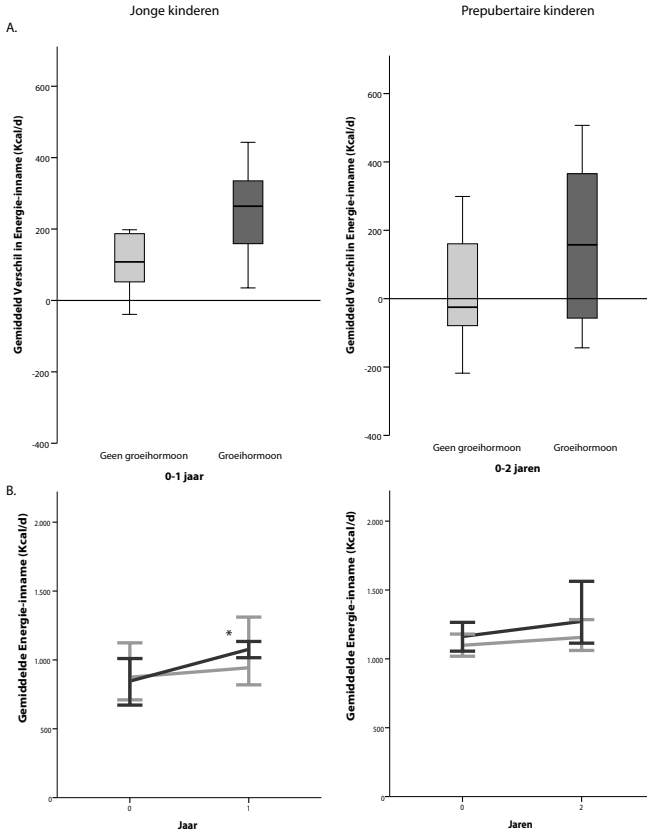
Doel

Wij hebben daarom in onze gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoon studie (RCT) bij kinderen met PWS de effecten van groeihormoonbehandeling onderzocht op calorie-inname, lichaamssamenstelling, adiponectine spiegels (maat voor insuline gevoeligheid) en het energie verbruik in rust (Resting Energy Expenditure = REE).

Resultaten

Onze resultaten laten zien dat bij start van de studie de energie-inname, uitgedrukt als percentage van de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid voor gezonde kinderen van dezelfde leeftijd en geslacht, in kinderen met PWS jonger dan 3,5 jaar 20% lager was en in kinderen ouder dan 10 jaar 50% lager. De energie-inname in jonge kinderen met PWS steeg significant in het eerste jaar groeihormoongebruik. Deze stijging was groter dan bij de onbehandelde kinderen, maar niet significant. In prepubertaire kinderen was de stijging ook het grootst in de groeihormoongroep, maar ook dit was niet significant verschillend. REE was niet significant verschillend tussen de kinderen die groeihormoon kregen en de onbehandelde kinderen. De stijging in energie-inname was positief gecorreleerd aan de afname in vetpercentage en een toename van de adiponectine waarden in het bloed.

Figuur 17. Het verschil in energie-inname in de kinderen met PWS zonder groeihormoonbehandeling en met groeihormoonbehandeling.



Conclusie

Deze studie laat zien dat ouders van kinderen met PWS heel goed in staat zijn om de energie-inname te beperken met 20-50%. Groeihormoonbehandeling is geassocieerd met een kleine toename in energie-inname, maar verbetert tegelijkertijd de lichaamssamenstelling en adiponectine waarden in het bloed, c.q. de insuline gevoeligheid. Dit suggereert dat groeihormoonbehandeling een beschermend effect heeft op de ontwikkeling van overgewicht en suikerziekte (diabetes mellitus type II). Dagelijks voldoende lichaamsbeweging om spiermassa op te bouwen, is zeer belangrijk om de energiebalans goed te houden in kinderen met PWS.

3.5 Groeifactoren in het bloed

26

Achtergrond

Bij kinderen met PWS worden tijdens groeihormoonbehandeling hoge waarden groeifactoren gemeten in het bloed. Deze groeifactoren noemen we insuline-achtige groeifactoren (IGF). De belangrijkste is IGF-I. Uit eerder onderzoek is bekend dat kinderen met PWS deze hoge IGF-I waarden nodig hebben, om de lichaamssamenstelling acceptabel te houden. Toch is er discussie of de hoge serum IGF-I spiegels acceptabel zijn of niet, omdat de langetermijngevolgen onbekend zijn. Ondanks de hoge IGF-I spiegels, hebben kinderen met PWS gedurende de groeihormoonbehandeling geen tekenen van extreme groei, dus misschien is het IGF-I in het bloed niet zo actief. In kinderen met PWS was geen informatie beschikbaar over de bioactiviteit van IGF-I.

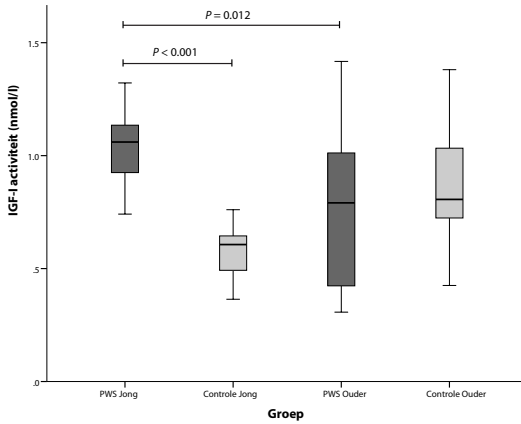
Doel

Daarom hebben we onderzoek verricht in 20 jonge kinderen met PWS die met groeihormoon behandeld zijn met een gemiddelde leeftijd van 5,2 jaar en 20 oudere kinderen met een gemiddelde leeftijd van 14,9 jaar, en deze vergeleken met 41 controle kinderen zonder PWS met dezelfde leeftijd en geslachten zonder groeihormoonbehandeling.

Resultaten

We vonden dat de spiegels van IGF-I, maar ook van andere groeifactoren (IGFBP-3 en ALS) significant hoger waren bij kinderen met PWS die groeihormoon kregen dan in de controle kinderen. Jonge kinderen met PWS met groeihormoonbehandeling hadden een hogere IGF-I bioactiviteit dan controle kinderen, maar oudere kinderen met PWS met groeihormoonbehandeling hadden dezelfde IGF-I bioactiviteit als controle kinderen. Het percentage IGF-I bioactiviteit van het totaal aanwezige IGF-I in het bloed was desondanks significant lager in kinderen met PWS die groeihormoon kregen dan in controle kinderen. De IGF-I waarden in het bloed bij kinderen met PWS correleerden totaal niet met de IGF-I bioactiviteit, dit in tegenstelling tot de sterke correlatie die we vonden bij de controle kinderen.

Figuur 18. De IGF-I bioactiviteit in de verschillende groepen



Conclusie

Uit onze studie kunnen we concluderen dat alleen jonge kinderen met PWS een hogere IGF-I bioactiviteit hebben gedurende de groeihormoonbehandeling dan controle kinderen, oudere kinderen met PWS niet. De IGF-I bioactiviteit in kinderen met PWS gedurende groeihormoonbehandeling wisselt sterk en vertoont geen correlatie met de IGF-I spiegels die we meten in het bloed. IGF-I waarden in het bloed lijken dus geen goede maat voor de activiteit of om groeihormoon te doseren in kinderen met PWS.

3.6 Kwaliteit van leven

Achtergrond

Onderzoek naar kwaliteit van leven is moeilijk. Zeker bij kinderen en mensen met een verstandelijke beperking. Jonge kinderen en kinderen met een verstandelijke beperking hebben vaak een ander tijdsperspectief en een dominant kortetermijngeheugen. Hierdoor is het lastig om vragenlijsten af te nemen. Om kwaliteit van leven te meten bij deze kinderen is de mening van het kind zelf in combinatie met de mening van de ouders de beste manier om de kwaliteit van leven te onderzoeken. Onderzoek naar kwaliteit van leven van kinderen en jongeren met PWS gedurende groeihormoonbehandeling is nooit gedaan.

Doel

Daarom hebben we 26 kinderen en hun ouders uit de gerandomiseerde en gecontroleerde groeihormoonstudie (RCT) onderzocht, en 76 kinderen en hun ouders uit de Cohort studie gedurende 11 jaar groeihormoonbehandeling. Jaarlijks vulden de kinderen en hun ouders een algemene vragenlijst (DUX25) in met 25 vragen, onder te verdelen in 4 onderdelen: Fysiek (lichamelijk), Thuis, Sociaal en Emotioneel, en een PWS specifieke vragenlijst (DUXPW) met vragen over bijvoorbeeld groeihormoonbehandeling en dieet. Achter elke vraag stonden 5 gezichtjes van droevig naar blij. Op deze manier moesten de antwoorden worden gegeven.



Figuur 19. Antwoorden DUX vragenlijst.

Resultaten

Voordat kinderen met PWS aan de groeihormoonbehandeling begonnen, scoorden zij hun kwaliteit van leven hetzelfde als hun ouders. Alleen op het onderdeel Fysiek scoorden ze hoger dan hun ouders. Kinderen met PWS scoorden op alle onderdelen gelijk of hoger dan een referentiegroep met leeftijdsgenootjes zonder PWS en met kinderen met alleen overgewicht. Tijdens groeihormoonbehandeling rapporteerden kinderen met PWS een stijging in de onderdelen Fysiek en Sociaal en in de DUXPW, vergeleken met de onbehandelde PWS kinderen. De ouders van de met groeihormoon behandelde kinderen met PWS rapporteerden een stijging in de onderdelen Fysiek en Emotioneel, in vergelijking met de ouders van de onbehandelde kinderen. Gedurende 11 jaar groeihormoonbehandeling, rapporteerden ouders een continue stijging in het onderdeel Fysiek, maar de onderdelen Thuis, Emotioneel en Sociaal van de DUX25 en de DUXPW bleven gelijk, zowel gerapporteerd door ouders als de kinderen zelf.

Conclusie

Kinderen met PWS scoren hun kwaliteit van leven gelijk of zelfs beter dan leeftijdsgenootjes en kinderen met overgewicht. Volgens de kinderen en hun ouders stijgt de kwaliteit van leven gedurende de groeihormoonbehandeling, in vergelijking met kinderen met PWS die niet behandeld worden. Het positieve effect van groeihormoon blijft stabiel gedurende 11 jaar behandeling. Dus ondanks de moeilijkheden die gepaard kunnen gaan met PWS, vinden kinderen met PWS zichzelf best gelukkig.

4. Conclusies:

Niet-ingedaalde balletjes:

Na de hCG behandeling waren bij de meeste jongens de balletjes naar een lagere positie gezakt:

- 23% zat stabiel in de balzak
- 76% moest met een kleine operatie worden vastgezet in de balzak
- Hoe jonger de jongen tijdens de operatie was, des te meer stamcellen zaten er in het balletje

Het is de moeite waard om jonge jongens met PWS hCG behandeling te geven.

Langdurig GH gebruik:

- Verbeterd de lichaamssamenstelling en houdt deze stabiel
- Heeft geen negatief effect op de suiker-huishouding, vetten en de bloeddruk

GH behandeling leidt tot een betere gezondheid van kinderen met PWS.

Botdichtheid:

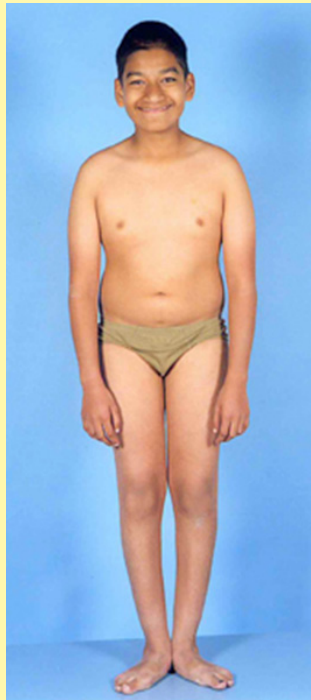
- Is normaal in prepubertaire kinderen met PWS tijdens GH-behandeling
- Daalt significant gedurende adolescentie, vanaf 11 jaar bij meisjes en vanaf 14 jaar bij jongens

Behandeling met geslachtshormonen moet worden gestart als deze spiegels laag blijven in het bloed, bij meisjes vanaf 11 jaar en bij jongens vanaf 14 jaar.

Energie-inname:

- Is laag tot zeer laag in kinderen met PWS vergeleken met de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor leeftijdsgenootjes
- Stijgt in jonge kinderen tijdens GH-behandeling, maar niet in prepubertaire kinderen, terwijl lichaamssamenstelling en insulinegevoeligheid verbeteren

Dagelijks voldoende lichaamsbeweging is zeer belangrijk om de energiebalans goed te houden in kinderen met PWS.



Hoge IGF-I spiegels tijdens GH-behandeling:

- Leidt tot hogere IGF-I activiteit in jonge kinderen met PWS, maar niet in de oudere kinderen
- IGF-I spiegels in het bloed correleren niet met de IGF-I bioactiviteit in PWS
- IGF-I spiegels in het bloed lijken geen goede maat voor de IGF-I bioactiviteit of om groeihormoon te doseren in kinderen met PWS.

Kwaliteit van Leven:

- Was voor de start met GH-behandeling, gelijk of hoger dan controle kinderen en kinderen met een andere aandoening
 - Stijgt in kinderen met PWS die GH krijgen, maar niet bij onbehandelde kinderen met PWS
 - Blijft zeer stabiel gedurende langdurige GH-behandeling
- Kinderen met PWS vinden zichzelf best gelukkige kinderen.

Figuur 20. Overzicht van de conclusies

Overzicht deelnemende centra en kinderartsen

Rotterdam: N.E. Bakker, R.J. Kuppens, S.H. Donze, S.T. Lo, A. Lukoshe, E. Mahabier, Z.C.E. Troeman, E.P.C. Siemensma, R.F.A. Tummers-de Lind van Wijngaarden, D.A.M. Festen, P.M.C.C. van Eekelen, B. Kerkhof, G.C.B. Bindels-de Heus, A.C.S. Hokken-Koelega, Stichting Kind en Groei en Erasmus Medisch Centrum/ Sophia Kinderziekenhuis

Nijmegen: A.A.E.M. van Alfen-van der Velden/ B.J. Otten, Radboud Medisch Centrum

Amsterdam: J. Rotteveel, VU Medisch Centrum

Amsterdam: N. Zwaveling-Soonawala, Academisch Medisch Centrum/ Emma Kinderziekenhuis

Apeldoorn: L. Lunshof, Gelre Ziekenhuizen

Den Bosch: P.E. Jira, Jeroen Bosch Medisch Centrum

Den Haag: E.C.A.M. Houdijk, Haga Ziekenhuis/ Juliana Kinderziekenhuis

Eindhoven: R.J.H. Odink, St. Catharina Ziekenhuis

Enschede: M. Wegdam-Boer/ R.C.F.M. Vreuls, Medisch Spectrum Twente

Groningen: G. Bocca, Universitair Medisch Centrum Groningen/ Beatrix Kinderziekenhuis

Harderwijk: M. van Leeuwen, St. Jansdal

Leeuwarden: E. van Pinxteren-Nagler, Medisch Centrum Leeuwarden(2002-2014)

Leiden: D.A.J.P. Haring, Alrijne Ziekenhuis

Leiden: W. Oostdijk, Leids Universitair Medisch Centrum/ Willem-Alexander Kinderziekenhuis

Lelystad: R. Lauwerijs, MC Zuiderzee (2002-2013)

Nijmegen: C. Westerlaken, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (2004-2011)

Utrecht: J.J.G. Hoorweg-Nijman/ H. van Wieringen, St. Antonius Ziekenhuis

Zwolle: E.J. Schroor, Isala (2002-2014)

Kind en Groei

Stichting Kind en Groei
Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam
Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam
info@kindengroei.nl
www.kindengroei.nl
T: 010-2251533
F: 010-2250133

