



NIEUWE BEHANDELINZICHTEN IN
PRADER-WILLI SYNDROOM

Kind en Groei

NEW
TREATMENT
PERSPECTIVES IN
PWS



PWS TEAM

Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog, projectleider
Dr. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker
Drs. S.H. Donze, arts-onderzoeker
Drs. L. Damen, arts-onderzoeker
E. Mahabier MSc, psycholoog
P.M.C.C. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige
L. Schafhuizen, onderzoeksverpleegkundige

Kind en Groei

© 2016. Stichting Kind en Groei

De tekst in dit boekje is gebaseerd op informatie uit het proefschrift 'New treatment perspectives in PWS' van Renske Kuppens.

De studies beschreven in dit boekje werden gefinancierd door Stichting Kind en Groei, het Prader-Willi Fonds en Pfizer.

Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam

Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam

info@kindengroei.nl

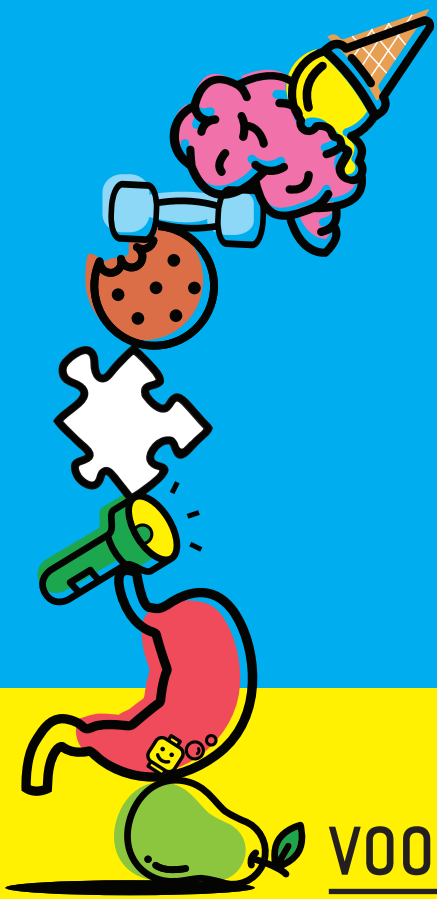
www.kindengroei.nl

T: 010-2251533

F: 010-2250133

INHOUD

Voorwoord	5
1. Eetlustregulerend hormoon ghrelin	7
1.1 Nuchtere spiegels	9
1.2 Na inname van glucose	11
2. Oxytocine studie	14
2.1 Effecten op eetgedrag en sociaal gedrag	14
3. Transitiestudie	18
3.1 Effecten op lichaamssamenstelling	19
3.2 Effecten op metabool gezondheidsprofiel	21
3.3 Effecten op cognitief functioneren	24
3.4 Toekomst	26
4. Conclusies	27
Overzicht deelnemende centra en kinderartsen	29
PWS publicaties van Stichting Kind en Groei	30



VOORWOORD

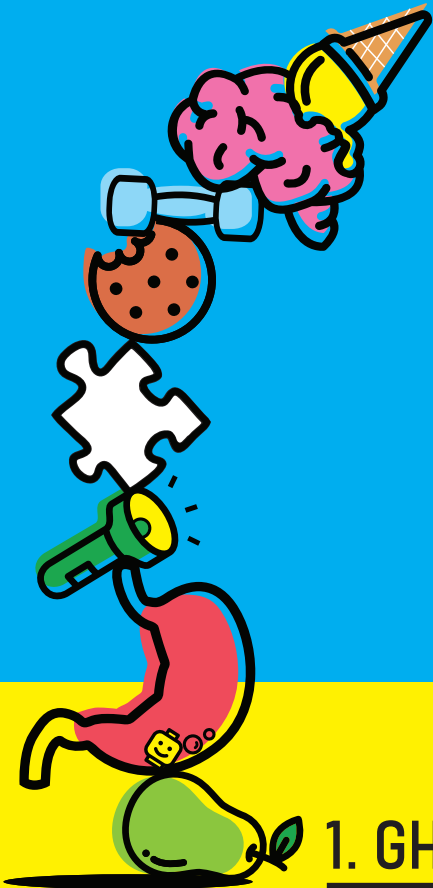
VOORWOORD

Bijna 15 jaar geleden, in 2002, startte de eerste PWS studie gecoördineerd door Stichting Kind en Groei. Hierin worden de effecten van groeihormoonbehandeling bij kinderen met PWS onderzocht. Mede door de enthousiaste inzet van alle kinderen en jongeren met PWS en hun ouders is het zo'n succes dat het in de loop van de tijd flink is gegroeid. Inmiddels zijn er verschillende PWS studies en we zijn uitgegroeid tot het Landelijke Expertisecentrum PWS, waar topklinische zorg, wetenschappelijk onderzoek en onderwijs op het gebied van Prader-Willi syndroom verzorgd worden.

We zijn blij om in dit boekje een overzicht te kunnen geven van de nieuwe resultaten die in het proefschrift staan. In de afgelopen jaren is gebleken dat groeihormoonbehandeling veel positieve effecten heeft voor kinderen met PWS, waardoor er een nieuwe generatie kinderen is ontstaan. Hoewel de echte vraatzucht (hyperfagie) tijdens groeihormoonbehandeling minder uitgesproken is, blijft de extreme interesse in eten een grote belasting voor veel gezinnen. Aangezien het eetlustregulerende hormoon ghrelin hierbij betrokken zou kunnen zijn, onderzochten we in de afgelopen jaren het hormoon ghrelin in nuchtere staat en na inname van glucose. We onderzochten ook de effecten van oxytocinebehandeling op eetgedrag en sociaal gedrag bij kinderen met PWS. Omdat groeihormoon alleen een geregistreerde behandeling is op de kinderleeftijd en het gestopt moet worden nadat jongeren zijn uitgegroeid, wilden we weten wat de consequenties zijn van het stoppen of doorgaan met de behandeling. Daarom bestudeerden we de effecten van groeihormoonbehandeling (versus placebo) op de lichaamssamenstelling, stofwisseling en cognitief functioneren bij jongvolwassenen met PWS die tijdens de kindertijd groeihormoonbehandeling kregen en uitgegroeid waren.

Graag wil ik alle kinderen en jongeren met PWS en hun ouders enorm bedanken voor hun inspanningen en enthousiasme. We zagen elkaar soms wel 4 keer per jaar en ik heb velen in de afgelopen jaren zien groeien. Jullie zorgden voor afwisseling en brachten emotie, lach en verbazing. Wat waardeer ik jullie inzet, geduld en openheid. Jullie maken onderzoek naar het verbeteren van de gezondheid en kwaliteit van leven van kinderen en jongeren met PWS mogelijk.

Mede namens het PWS-team,
Renske Kuppens



1. GHRELIN

1. EETLUSTREGULEREND HORMOON GHRELIN

Achtergrondinformatie

Vanaf de leeftijd van ongeveer 4 jaar zien we bij een deel van de kinderen PWS een toegenomen interesse in eten, voedselzoekend gedrag en soms zelfs een obsessie voor eten ontstaan. De grote interesse in eten in combinatie met een overmatige honger of gebrek aan verzadigingsgevoel, wordt in medische termen hyperfagie genoemd. Hyperfagie geeft samen met de afwijkende lichaamsamenstelling (weinig spiermassa, veel vetmassa) een grote kans op obesitas, en daarnaast kan het gedragsproblemen verergeren.

Het eetgedrag van kinderen met PWS kan ingedeeld worden aan de hand van voedingsfasen. In de praktijk zien we dat niet iedereen met PWS deze fasen precies zo doorloopt en dat een kind ook in een bepaalde fase kan blijven. De voedingsfasen zijn beschreven door dr. Miller in Amerika en zien er als volgt uit:

Fase	Gemiddelde leeftijd	Karakteristieken
0	Vóór de geboorte	Weinig kindsbewegingen, relatief laag geboortegewicht
1a	Geboorte - tot 9 maanden	Spierslapte, voedingsproblemen en weinig eetlust
1b	9 tot 25 maanden	Geen voedingsproblemen meer, goede groei
2a	2 tot 4,5 jaar	Toename in gewicht zonder toename in eetlust of intake
2b	4,5 tot 8 jaar	Toename in interesse in eten, toename eetlust
3	8 jaar tot volwassen leeftijd	Hyperfagie
4	Volwassen leeftijd	Afname hyperfagie (beschreven in sommige volwassenen)

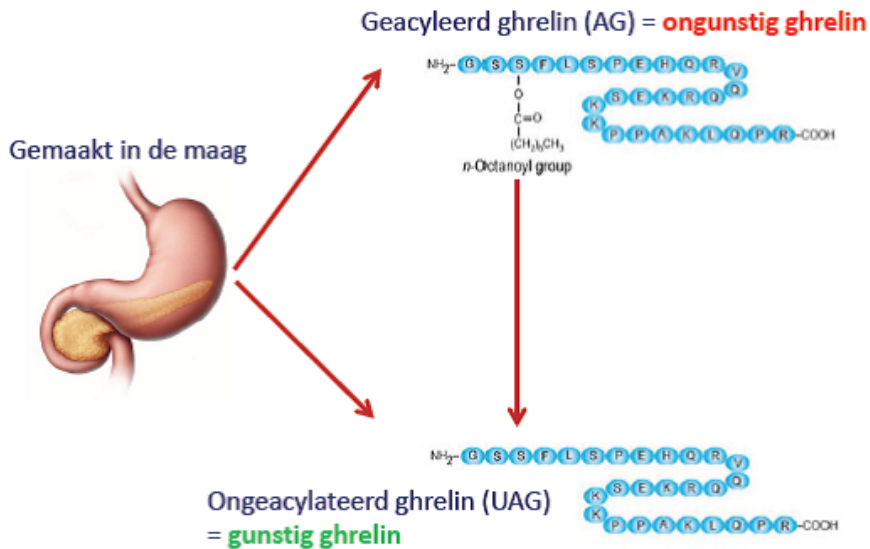
Pasgeboren baby's met PWS zijn slap en hebben vaak voedingsproblemen waarvoor tijdelijk sondevoeding nodig is (fase 1a). Daarna is er een periode waarin er geen voedingsproblemen zijn (fase 1b). Bij sommige kinderen wordt deze fase opgevolgd door een fase waarin het gewicht wel toeneemt, ondanks dat er nog geen toename in de eetlust is (fase 2a). Vanaf de leeftijd van ongeveer 4 jaar neemt de interesse in eten bij het merendeel van de

kinderen toe (fase 2b) en in de loop van tijd kan zich dat ontwikkelen tot hyperfagie (fase 3). Waardoor hyperfagie bij kinderen met PWS ontstaat, is nog niet duidelijk, maar we denken dat het onder andere te maken heeft met eetlustregulerende hormonen. Eén van de hormonen die mogelijk een rol speelt bij eetlust is ghrelin.

Ghrelin wordt vooral door de maag gemaakt en komt daarna in het bloed terecht. In het bloed is het aanwezig in 2 vormen (figuur 1):

- Geacyleerd ghrelin (**AG**): zorgt voor een toename van de eetlust en een minder gunstige energiebalans. Ook heeft AG minder gunstige effecten op de suikerstofwisseling.
- Ongeacyleerd ghrelin (**UAG**): heeft een beschermend effect op verschillende cellen van het lichaam, waaronder spiercellen en cellen die insuline produceren. Ook remt het de effecten van AG. AG kan omgezet worden in UAG.

De verhouding tussen **AG** en **UAG**, dus de balans tussen het ongunstige en gunstige ghrelin lijkt belangrijk te zijn. Dit wordt de AG/UAG ratio genoemd. Een hogere AG/UAG ratio is nadeliger, want dan is er relatief meer ongunstig AG en relatief minder gunstig UAG.



Figuur 1. Ghrelin

1.1 Nuchtere spiegels

Doel

In dit onderzoek hebben we **AG** en **UAG** bloedspiegels en de AG/UAG ratio onderzocht in 138 kinderen en jongeren met PWS die nuchter waren. Deze spiegels werden vergeleken met de nuchtere spiegels van 39 gezonde en 50 obese kinderen en jongeren zonder PWS. Het onderzoek hebben we verricht in samenwerking met onderzoeksgroepen in Toulouse en Lyon in Frankrijk.

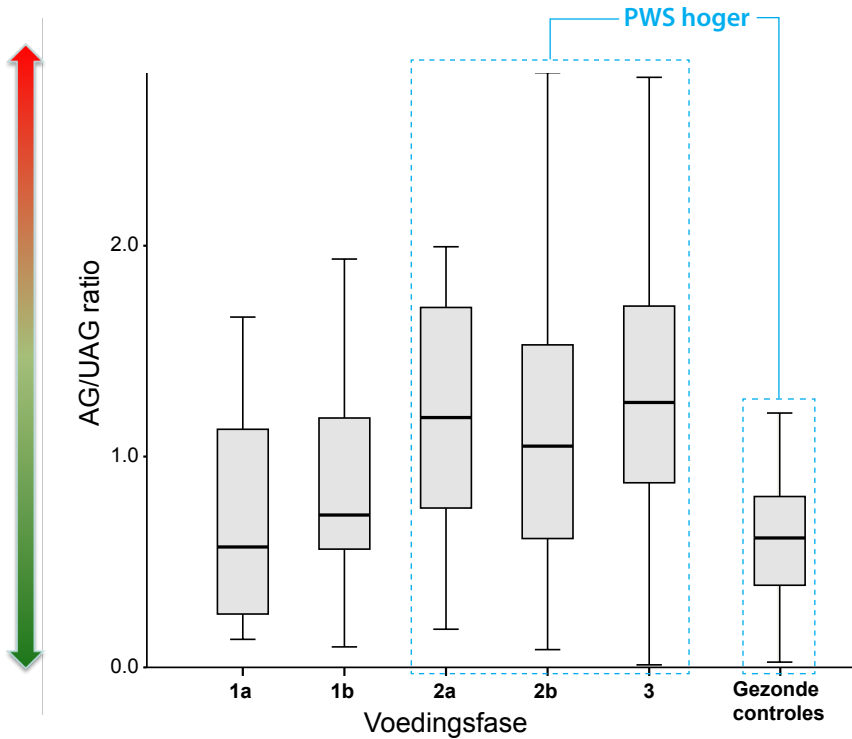
Resultaten

We zien dat het ongunstige ghrelin (**AG**) hoger is bij kinderen en jongeren met PWS dan bij gezonde en 'gewone' obese kinderen en jongeren. Het gunstige ghrelin (**UAG**) was hetzelfde in de groep met PWS als in de groep met gezonde controles, terwijl de obese groep een lagere UAG spiegel had. De balans tussen het ongunstige en het gunstige ghrelin, de AG/UAG ratio, is daardoor hoger en dus nadeliger bij kinderen en jongeren met PWS.

We hebben gekeken naar de relatie tussen de AG/UAG ratio en de mate van hyperfagie. We vroegen ons af of de kinderen met PWS die meer interesse in eten hebben, ook een hogere AG/UAG ratio hebben. De kinderen werden ingedeeld in voedingsfasen. De fasen zonder hyperfagie (fase 1a en 1b) werden gecombineerd en de fasen met gewichtstoename en/of hyperfagie werden gecombineerd (fase 2a, 2b en 3). De AG/UAG ratio van deze twee groepen werd vergeleken met de AG/UAG ratio van de groep gezonde kinderen en jongeren.

- De AG/UAG ratio van de groep met PWS zónder gewichtstoename of hyperfagie was gelijk aan die van gezonde controles.
- De AG/UAG ratio van de groep met PWS mét gewichtstoename en hyperfagie was hoger dan de AG/UAG ratio van gezonde controles.
- De AG/UAG ratio van de groep met PWS mét hyperfagie was hoger dan de AG/UAG ratio van de groep met PWS zónder hyperfagie.

Deze resultaten worden ook weergegeven in Figuur 2 op de volgende pagina.



Figuur 2. AG/UAG ratio in PWS per voedingfase en in gezonde controles

Conclusie

Kinderen en jongeren met PWS hebben een hogere AG/UAG ratio dan gezonde kinderen en jongeren zonder PWS. Deze hogere ratio is ongunstiger. We concluderen dat de verandering naar een overmatige gewichtstoename in PWS samen lijkt te gaan met een toename in de AG/UAG ratio, zelfs voorafgaand aan het ontstaan van de hyperfagie.

Of dit de oorzaak of het gevolg is van de gewichtstoename en hyperfagie bij PWS, is nog niet duidelijk. Voor toekomst is het belangrijk om te onderzoeken of we de AG/UAG ratio kunnen beïnvloeden met bijvoorbeeld medicatie die de UAG spiegels verhoogt, en of dit zorgt voor een afname van de hyperfagie.

1.2 Na inname van glucose

Achtergrond

Uit het voorgaande onderzoek bleek dat kinderen en jongeren met PWS erg hoge nuchtere **AG** spiegels hebben met normale **UAG** spiegels. Dit zorgt voor een verhoogde AG/UAG ratio in nuchtere toestand.

Voedselinname leidt normaal gesproken tot een verzadigd gevoel en een daling van de **AG** en **UAG** spiegels. Het lijkt er op dat kinderen en volwassenen met PWS geen verzadigingsgevoel krijgen na de maaltijd. Het was onbekend wat er met de ghrelin spiegels gebeurt als mensen met PWS eten, met name of de spiegels ook omlaag gaan bij mensen met PWS zoals gebeurt in de normale situatie. Het kon ook zijn dat de spiegels continue hoog blijven en dat mensen met PWS daardoor geen gevoel van verzadiging krijgen.

Het lijkt er op dat groeihormoonbehandeling ervoor zorgt dat de hyperfagie bij PWS wat minder uitgesproken is. Het was onbekend wat het effect was van groeihormoonbehandeling op de **AG** en **UAG** spiegels na inname van voedsel.

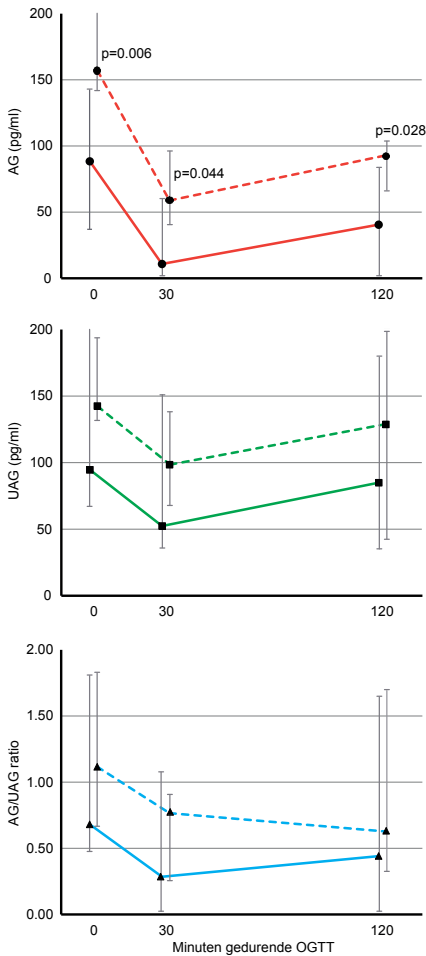
Doel

Het meten van **AG** en **UAG** spiegels en de AG/UAG ratio voorafgaand aan en na inname van een gestandaardiseerde hoeveelheid glucose tijdens een suikertest (orale glucose tolerantie test; OGTT). Deze suikertesten werden bij 24 jongeren met PWS gedaan die behandeld werden met groeihormoon en bij 10 jongeren die tijdelijk gestopt waren met groeihormoonbehandeling.

Resultaten

In beide groepen werd in de eerste 30 minuten na de glucose inname een sterke afname van **AG** spiegels gezien. De **UAG** spiegels daalden minder sterk, waardoor de AG/UAG ratio lager werd. Figuur 3 (op de volgende pagina) laat het beloop zien.

Groeihormoonbehandelde patiënten hadden duidelijk lagere **AG** spiegels dan de met groeihormoon-gestopte patiënten, zowel voorafgaand aan als tijdens de suikertest. Deze lagere **AG** spiegels tijdens groeihormoonbehandeling lijken gunstiger te zijn.



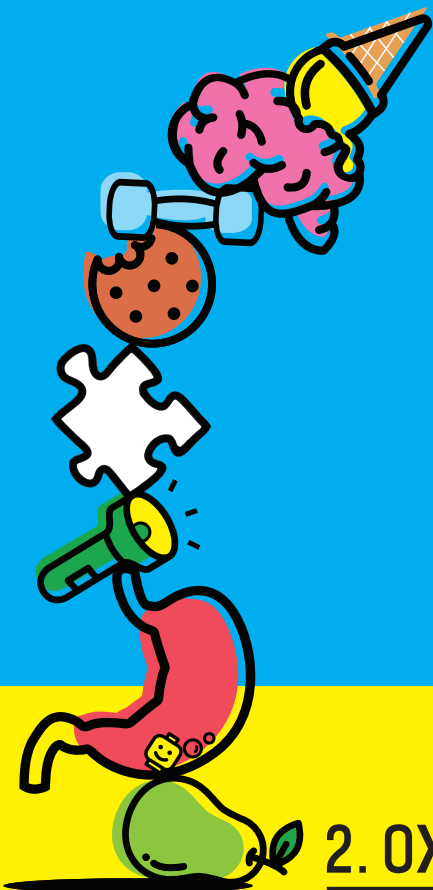
Figuur 3.

- beoep ghrelin van groeihormoon-behandelde jongeren met PWS
- - - beoep ghrelin van jongeren met PWS die tijdelijk gestopt zijn met groeihormoon

Conclusie

Na inname van glucose is er een sterke daling van **AG** en **UAG** spiegels, zelfs in de aanwezigheid van erg hoge nuchtere AG/UAG ratio's. We concluderen daarom dat het ghrelinsysteem van jongvolwassenen met PWS een normale reactie laat zien. Onze bevindingen zouden erop kunnen wijzen dat de onverzadigbare eetlust niet wordt veroorzaakt door een afwijkende reactie van het eetluststimulerende ghreline op voedselinname.

Het doorgaan met groeihormoonbehandeling nadat een jongvolwassene is uitgegroeid zorgt voor lagere **AG** spiegels voorafgaand aan en tijdens een suikertest. Dit wijst op een betere stofwisseling tijdens groeihormoonbehandeling.



2. OXYTOCINE STUDIE

2. OXYTOCINE STUDIE

2.1 Effecten op eetgedrag en sociaal gedrag

Achtergrond

Uit eerder onderzoek is gebleken dat oxytocine onder andere invloed heeft op de regulering van de eetlust, het lichaamsgewicht en het sociale gedrag. Oxytocine is een hormoon dat wordt gemaakt door neuronen in de hersenen. Bij volwassenen met PWS bleek het aantal neuronen dat oxytocine maakt 42% lager dan bij volwassenen zonder PWS. Ook de oxytocinespiegels in het bloed bleken afwijkend te zijn bij PWS. Beiden wijzen op een stoornis in het oxytocinesysteem. Dit zou kunnen bijdragen aan de toegenomen eetlust en het gedragspatroon dat we bij veel kinderen en (jong)volwassenen met PWS zien.

Bij mensen zonder PWS is onderzoek gedaan naar oxytocinebehandeling. Bij mensen met overgewicht zorgt behandeling met oxytocine neusspray voor gewichtsafname. Bij gezonde personen en bij personen met autisme werd een verbetering in het sociaal gedrag gevonden.

Ook bij PWS is onderzoek gedaan naar oxytocinebehandeling. In Frankrijk is een studie verricht met oxytocinebehandeling bij volwassenen met PWS. Na 1 gift oxytocine hadden zij minder driftbuien, ze waren minder verdrietig en hadden meer vertrouwen in anderen.

Doel

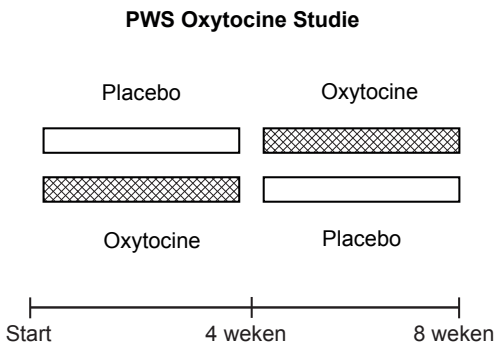
Het doel van de studie was te onderzoeken of oxytocine neusspray ook positieve effecten heeft op het sociale gedrag en eetgedrag van kinderen met PWS.



Figuur 4. Oxytocinebehandeling bij een meisje met PWS

In totaal deden 25 kinderen met PWS van 6 tot 14 jaar mee met het onderzoek. Alle kinderen kregen gedurende 4 weken oxytocine neusspray en gedurende 4 weken een placebo neusspray zonder werkzaam middel. De volgorde werd bepaald door een loting, en de behandeling was geblindeerd zodat het kind, de ouders en de artsen niet wisten wie in welke 4 weken welk middel kreeg.

Bij ieder ziekenhuisbezoek werd nuchter bloed geprikt en de kinderen werden bij ieder ziekenhuisbezoek gewogen en gemeten. Na het bloed prikken kregen de kinderen een gestandaardiseerd ontbijt. Ouders werden gevraagd vragenlijsten in te vullen over het sociale gedrag en het eetgedrag. Ook werd een DEXA scan en een MRI gemaakt.



Figuur 5. Opzet van de PWS Oxytocine studie

Resultaten

In de totale groep van 25 kinderen met PWS tussen de 6 en 14 jaar oud vonden we geen effect van oxytocine versus placebo op het sociale gedrag, de voedselinname of de verzadiging.

Bij kinderen jonger dan 11 jaar vonden we wél positieve effecten van oxytocine. In vergelijking met placebo waren kinderen tijdens 4 weken oxytocine minder vaak boos of verdrietig en hadden zij minder conflicten. Ook was er minder voedselgerelateerd gedrag, dus kinderen waren minder met eten bezig.

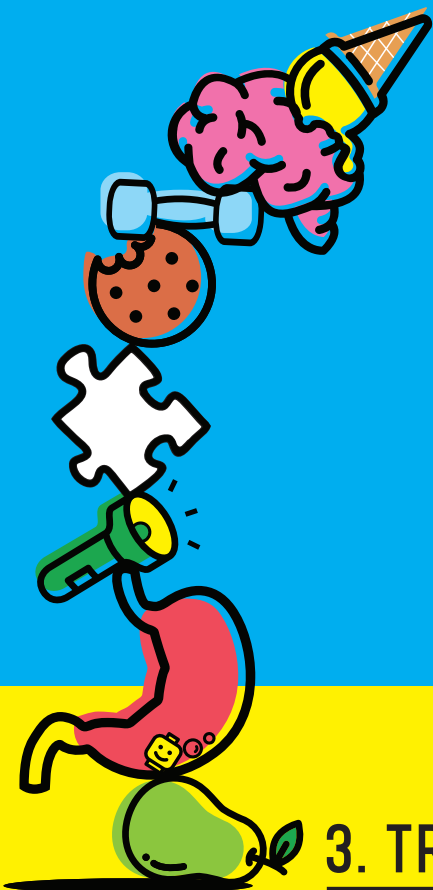
Bij kinderen ouder dan 11 jaar werden de positieve effecten op sociaal gedrag en eetgedrag niet gevonden. Mogelijk was de dosering die zij kregen te hoog of is er een invloed van de puberteitsontwikkeling. Er werden tijdens de studie geen bijwerkingen gezien van oxytocine.

Conclusie

Oxytocine neusspray heeft een positief effect op het sociaal gedrag en voedselgerelateerd gedrag van kinderen van 6 tot 11 jaar, maar niet bij kinderen van 11 tot 14 jaar. Dit verschil in effectiviteit heeft mogelijk te maken met de dosering van oxytocine, de duur van behandeling of de invloed van puberteitshormonen.

Oxytocine lijkt een veelbelovend middel voor kinderen met PWS. Om erachter te komen waarom het effect van oxytocine afhankelijk lijkt te zijn van de leeftijd, is meer onderzoek nodig.

Deze studie werd financieel mogelijk gemaakt door het Prader-Willi Fonds en Stichting Kind en Groei.



3. TRANSITIESTUDIE

3. TRANSITIESTUDIE

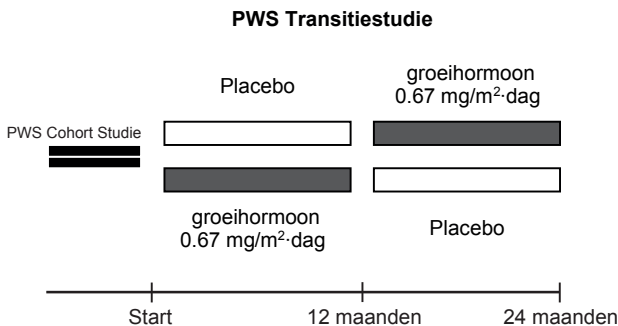
Achtergrond

Groeihormoonbehandeling is in Nederland een geregisteerde behandeling voor kinderen met het Prader-Willi syndroom (PWS) totdat zij in lengte zijn uitgegroeid. Het belangrijkste doel is het verbeteren van de lichaamssamenstelling. Daarnaast heeft groeihormoon bij kinderen een positief effect op de lengtegroei, de botdichtheid, de mentale en motorische ontwikkeling, het IQ en het gedrag.

Als jongeren met PWS in de lengte uitgegroeid zijn, vervalt de registratie en moet de behandeling met groeihormoon gestopt worden. De lichaamssamenstelling van jongeren met PWS blijft echter afwijkend en ook op de volwassen leeftijd heeft een lichaam groeihormoon nodig, alhoewel in mindere mate dan tijdens de kinderleeftijd. Daarom verwachtten we dat (jong)volwassenen die uitgegroeid zijn ook baat hebben bij groeihormoonbehandeling.

Doel

Het doel van deze studie was om te onderzoeken of jongvolwassenen tijdens groeihormoonbehandeling een betere lichaamssamenstelling hebben dan jongvolwassenen die met een placebo behandeld worden. Ook werd er gekeken naar de suiker- en vetstofwisseling, bloeddruk, het ontstaan van metabool syndroom en naar het cognitief functioneren.



Figuur 6. Opzet van de PWS Transitiestudie

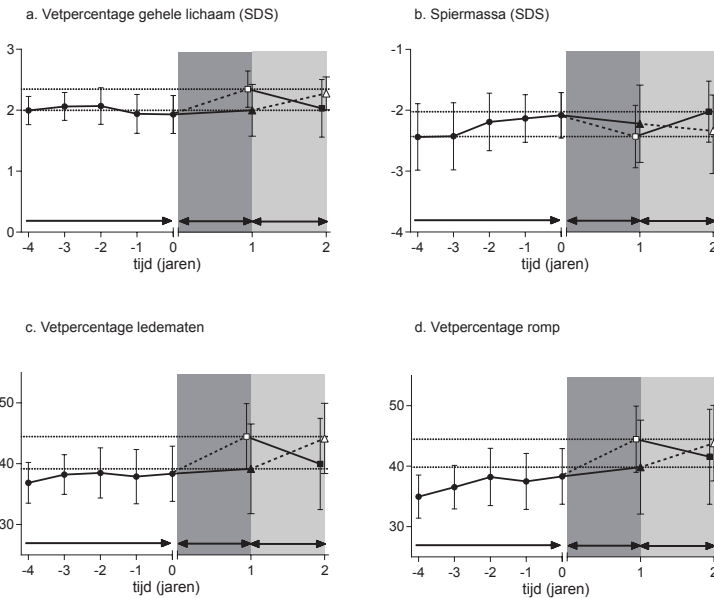
Om de effecten van groeihormoon na het behalen van de eindlengte te onderzoeken zijn we in 2008 gestart met de Transitiestudie. Jongeren die waren uitgegroeid en tenminste twee jaar groeihormoonbehandeling hadden gehad in de kindertijd mochten aan de Transitiestudie meedoen.

In totaal waren er 28 deelnemers en de studie duurde twee jaar; iedereen kreeg 1 jaar groeihormoonbehandeling en 1 jaar placebo. Door middel van loting werd de volgorde van de twee jaren bepaald. Deze volgorde wisten de deelnemers en de leden van het PWS-team niet, omdat het een 'geblindeerde' studie was.

3.1 Effecten op lichaamssamenstelling

Resultaten

Tijdens het gebruik van placebo nam bij de jongeren de vetmassa sterk toe met +21.5%. In vergelijking met placebo zorgde groeihormoonbehandeling voor minder vetmassa (-17.3%) en meer spiermassa (+3.5%). Daarnaast was het vetpercentage van zowel de romp als de ledematen lager tijdens groeihormoonbehandeling (-17.3% en -15.6%). Doorgaan met groeihormoonbehandeling zorgt dus voor het behoud van de betere lichaamssamenstelling die de jongeren tijdens de behandeling in de kindertijd hebben gekregen. Dit zorgt op de lange termijn voor een lager risico op onder andere overgewicht en hart- en vaatziekten. Er werden geen bijwerkingen gezien tijdens behandeling met groeihormoon.



Figuur 7. Beloop van de lichaamssamenstelling

Uitleg figuur gaat verder op volgende pagina.

Figuur 7. Beloop van de lichaamssamenstelling in de 4 jaren voordat jongeren in lengte zijn uitgegroeid (in wit, van -4 tot 0 jaar), en in de 2 jaren van de Transitiestudie (in donker en lichtgrijs). De stippellijn geeft de periode aan dat jongvolwassenen placebo hebben gekregen, de doorgetrokken lijn geeft aan dat ze groeihormoon kregen.

7a: Vetpercentage, gedeelte van het lichaam dat uit vetmassa bestaat. Dit wordt uitgedrukt in standaard deviatie scores (SDS), waarbij alles tussen de -2 en +2 SDS het normale gebied is, en 0 SDS het gemiddelde. In de 4 jaren vóórdát jongeren in lengte uitgegroeid zijn is het vetpercentage stabiel rond de +2 SDS. Dit betekent dat de jongeren een relatief hoog vetpercentage hebben, maar dat ze nog net in het normale gebied tussen de -2 en +2 SDS blijven. De groep die in jaar 1 groeihormoonbehandeling krijgt, houdt een stabiel vetpercentage rond de +2 SDS, maar in jaar 2 krijgen zij placebo en dan stijgt het vetpercentage. In de groep die in jaar 1 placebo krijgt, stijgt het vetpercentage in het eerste jaar, terwijl het in het tweede jaar gedurende groeihormoonbehandeling weer daalt naar het oude niveau rond de +2 SDS.

7b: Spiermassa. Ook dit wordt in standaard deviatie scores (SDS) uitgedrukt, waarbij alles tussen de -2 en +2 SDS het normale gebied is, en 0 SDS het gemiddelde. In de groep die in jaar 1 groeihormoonbehandeling krijgt, daalt de spiermassa iets, waarschijnlijk doordat de dosering van het groeihormoon wat lager is dan in het jaar daarvoor. In het tweede jaar krijgt deze groep placebo en dan daalt de spiermassa verder. In de groep die in jaar 1 placebo krijgt, daalt de spiermassa flink, terwijl het in het tweede jaar gedurende groeihormoonbehandeling weer stijgt naar het oude niveau rond de -2 SDS.

7c: Vetpercentage van de ledematen. Dit wordt uitgedrukt in percentage vetmassa.

7d: Vetpercentage van de romp. Dit wordt uitgedrukt in percentage vetmassa. Beide figuren laten een soortgelijk beloop zien als figuur 7a. De groep die in jaar 1 groeihormoonbehandeling krijgt, houdt een stabiel vetpercentage, maar in jaar 2 krijgen zij placebo en dan stijgt het vetpercentage. In de groep die in jaar 1 placebo krijgt, stijgt het vetpercentage in het eerste jaar, terwijl het in het tweede jaar gedurende groeihormoonbehandeling weer daalt richting het oude niveau.

Conclusie

Uit dit onderzoek concluderen we dat uitgegroeide jongvolwassenen met PWS die tijdens de kindertijd behandeld zijn met groeihormoon baat hebben bij het voortzetten van de behandeling. Stoppen met groeihormoonbehandeling zorgt voor een verslechtering van de lichaamssamenstelling, terwijl voortzetten van groeihormoon de verbeterde vetmassa en spiermassa behoudt. Dit is van groot belang, aangezien de ontwikkeling van morbide obesitas een ernstige bedreiging is voor mensen met PWS. Voortzetting van groeihormoonbehandeling zal kunnen bijdragen aan een betere en gezondere toekomst voor jongvolwassenen met PWS.

3.2 Effecten op metabool gezondheidsprofiel

Achtergrond

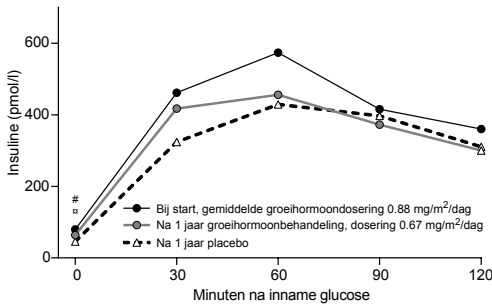
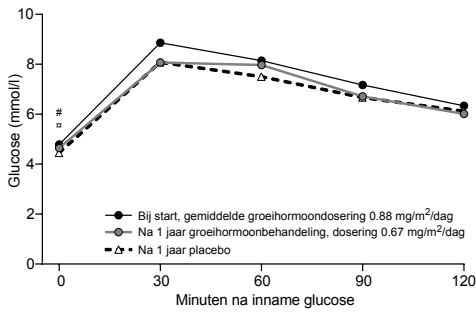
Patiënten met PWS lopen een groter risico op het ontwikkelen van ernstig overgewicht, suikerziekte en hart- en vaatziekten, wat zorgt voor een hoger risico op sterfte. Zoals in bovenstaand onderzoek beschreven zouden jongvolwassenen met PWS baat kunnen hebben bij voortzetting van groeihormoonbehandeling na het bereiken van de eindlengte. Het was nog onbekend of groeihormoonbehandeling op (jong)volwassen leeftijd het metabole gezondheidsprofiel beïnvloedt.

Resultaten

- Suikertest (orale glucose tolerantietest, OGTT)

Na het meten van een nuchtere glucose (suiker in het bloed) en insuline, kregen de jongeren met PWS een glucosedrankje te drinken. Na 30, 60, 90 en 120 minuten hebben we opnieuw gemeten hoe de glucose en insuline in het bloed waren. Deze spiegels laten zien hoe goed het lichaam in staat is om de gedronken glucose te verwerken. Met de test kan (een voorloper van) suikerziekte opgespoord worden.

In vergelijking met placebo zorgde groeihormoonbehandeling voor vergelijkbare glucose en insuline spiegels tijdens een OGTT. Alleen het nuchtere glucose en insuline waren iets hoger tijdens groeihormoon dan tijdens placebo, hoewel ze in beide periodes binnen de normale grenzen bleven.

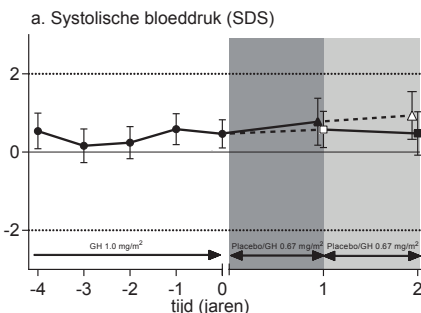


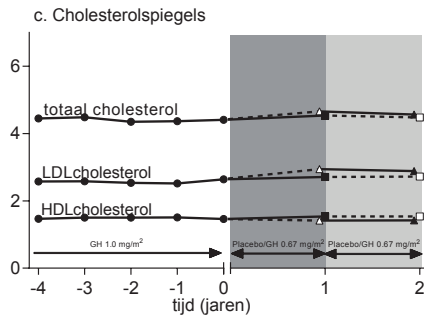
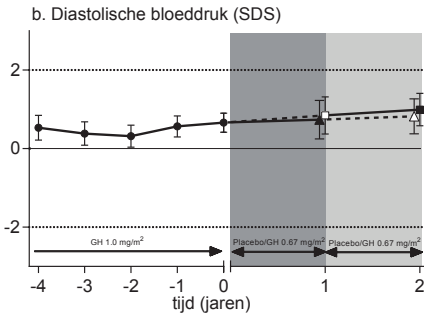
Figuur 8

Beloop van de glucose- en insuline-spiegels. De zwarte doorgetrokken lijn geeft het beloop aan vóór start van de studie, dus op het moment dat de jongeren met PWS uitgegroeid waren. De grijze lijn geeft het beloop aan na 1 jaar groeihoormoonbehandeling. De stippellijn geeft het beloop aan na een 1 jaar placebo.

• Bloeddruk en cholesterol

Tijdens de studie werden zowel de systolische (bovendruk) als de diastolische (onderdruk) bloeddruk gemeten. Daarnaast werden de cholesterolspiegels (vetten in het bloed) bepaald. Zowel de bloeddruk als de cholesterolspiegels waren gelijk tijdens groeihoormoonbehandeling en placebo. De bloeddruk en cholesterolspiegels bleven in het normale gebied.





Figuur 9

Beloop van de bloeddruk en vetten in het bloed in de 4 jaren voordat de jongeren uitgegroeid zijn (in wit) en in de twee jaar van de Transitiestudie (in donkergrijs en lichtgrijs). Er zijn geen noemenswaardige verschillen tussen de periode met groeihormoon (doorgetrokken lijn) en de periode met placebo (stippellijn).

- Metabool syndroom

Metabool syndroom is een benaming voor een combinatie van gezondheidsklachten die te maken hebben met de stofwisseling. Specifiek gaat het over overgewicht, hoge bloeddruk, slechte cholesterolspiegels en afwijkende glucosespiegels.

Voorafgaand aan de studie en gedurende de groeihormoonbehandeling had geen van de jongvolwassenen met PWS metabool syndroom, terwijl 1 jongvolwassene dit ontwikkelde tijdens placebo.

Conclusie

We concluderen dat groeihormoonbehandeling geen negatieve effecten heeft op het suikerhuishouding, de bloeddruk, de cholesterolspiegels of op de ontwikkeling van metabool syndroom. Al met al hebben uitgegroeide jongvolwassenen met PWS die tijdens de kindertijd behandeld zijn met groeihormoon baat bij voorzetting van de behandeling zonder dat er ongerustheid hoeft te bestaan over de veiligheidsaspecten die te maken hebben met het metabole gezondheidsprofiel.

3.3 Effecten op cognitief functioneren

Achtergrond

De intelligentie van een persoon kan worden uitgedrukt in een intelligentie quotiënt, oftewel het IQ. Het gemiddelde IQ van de Nederlandse bevolking ligt rond de 100. Mensen met PWS hebben over het algemeen een cognitieve beperking, met een IQ dat rond de 60 ligt.

Uit eerder onderzoek bij kinderen met PWS is gebleken dat groeihormoonbehandeling ervoor zorgt dat het cognitief functioneren verbetert, terwijl het IQ van kinderen met PWS zonder groeihormoonbehandeling achteruit gaat.

De gevolgen van het stoppen met groeihormoonbehandeling op het moment dat jongeren met PWS zijn uitgegroeid was onbekend. Het was voorstelbaar dat het door groeihormoon verbeterde IQ achteruit zou gaan na het stoppen van de behandeling.

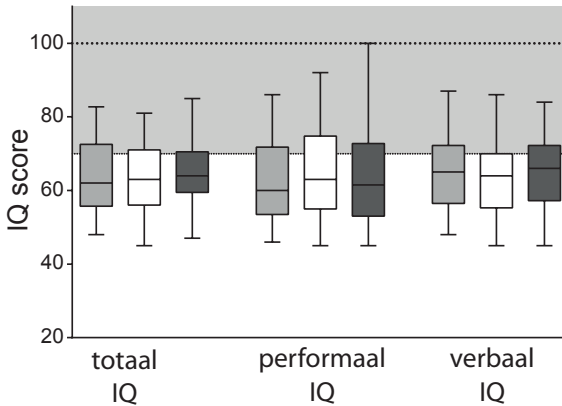
Resultaten

De jongvolwassenen met PWS maakten tijdens de studie 3 keer een intelligentietest; bij de start, na het eerste jaar en na het tweede jaar. De test bestond uit 11 verschillende subtesten, waarmee een totale IQ-score berekend kon worden. Daarnaast werd een onderscheid gemaakt tussen het verbale IQ en het performale IQ. Het verbale IQ bestaat uit subtesten die een beroep doen op vaardigheden die te maken hebben met taal, zoals woordenschat en redeneringsvermogen. Performaal IQ betreft meer handelsgerichte taken, waarbij planning, ruimtelijk inzicht en motorische vaardigheden belangrijk zijn.

Bij de start van de studie was het mediane totaal IQ 62 punten. Daarbij was het verbale IQ iets hoger (65 punten) en het performale IQ iets lager (60 punten). Andere studies bij volwassenen met PWS die nooit groeihormoonbehandeling kregen, rapporteerden IQ-scores rond de 52 punten. De beduidend hogere score bij de jongvolwassenen in onze studie zijn waarschijnlijk verklaren door de positieve effecten van groeihormoonbehandeling op IQ en het feit dat zij dit vanaf de kinderleeftijd kregen.

Uit de studie bleek dat 1 jaar placebo geen verslechtering gaf van het totaal IQ, verbaal IQ of performaal IQ. Daarnaast waren TIQ, VIQ en PIQ niet verschillend tijdens groeihormoon of placebo.

Een opvallende uitkomst was dat jongvolwassenen met een lager IQ bij het staken van de groeihormoonbehandeling meer IQ punten verloren tijdens 1 jaar placebo ten opzichte van 1 jaar groeihormoonbehandeling, dan jongvolwassenen met een hoger IQ. Jongvolwassenen met een lager IQ hadden dus meer 'last' van het stoppen met groeihormoonbehandeling, met name op het gebied van het verbale IQ. Dit effect hing niet samen met geslacht of genotype.



Figuur 10. Totaal IQ, performaal IQ en verbaal IQ bij start van de studie (in lichtgrijs), na 1 jaar placebo (in wit) en na 1 jaar groeihormoonbehandeling (in donkergrijs). Er zijn geen verschillen tussen de verschillende tijdstippen

Conclusie

De IQ-scores van de deelnemers aan deze studie waren hoger dan eerder in de internationale literatuur beschreven werd. Waarschijnlijk komt dit doordat de jongvolwassenen met PWS in onze studie groeihormoonbehandeling kregen vanaf de kinderleeftijd en dat andere studies groepen beschreven zonder groeihormoonbehandeling. We concluderen dat 1 jaar placebo geen achteruitgang gaf van het cognitief functioneren van uitgegroeide jongvolwassenen met PWS die tijdens de kindertijd langdurig behandeld zijn met groeihormoon. Echter, patiënten met een lager IQ verloren meer IQ punten tijdens placebo versus groeihormoonbehandeling. Mogelijk gaat het positieve effect van groeihormoonbehandeling op de hersenen van kinderen met PWS nog niet binnen 1 jaar na het stoppen verloren. De geruststellende bevinding dat 1 jaar placebo niet zorgt voor een achteruitgang van het cognitief functioneren van jongvolwassenen met PWS, sluit echter nog niet uit dat het cognitief functioneren op de langere termijn geleidelijk achteruit kan gaan.

3.4 Toekomst

De beschreven studies hebben laten zien dat het voortzetten van groeihormoonbehandeling bij jongvolwassenen met PWS veilig en effectief is. De langetermijneffecten van groeihormoonbehandeling bij jongeren met PWS die in de lengte uitgegroeid zijn, zijn echter nog onbekend. Daarnaast is er meer onderzoek nodig om de juiste dosering groeihormoon te bepalen. Daarom zijn wij een paar jaar geleden ook gestart met de Young Adult Study (YAP-studie). In dit onderzoek worden alle jongvolwassenen die in de lengte zijn uitgegroeid met groeihormoon behandeld. Niemand krijgt placebo.

Ondertussen onderzoeken we ook de mogelijkheden voor een registratie voor groeihormoonbehandeling voor jongvolwassenen met PWS die zijn uitgegroeid. We zijn er van overtuigd dat de resultaten van de Transitiestudie en de YAP-studie daarin zullen ondersteunen

4. CONCLUSIES PROEFSCHRIFT



PWS Oxytocine studie

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie
4 weken oxytocine versus 4 weken placebo
25 kinderen met PWS

6 tot 11 jaar

- Positieve effecten op sociaal gedrag en voedselgerelateerd gedrag
- Minder boosheid, verdrietige buien, conflicten en voedselgerelateerd gedrag, en verbetering van sociaal gedrag
- Geen bijwerkingen

11 tot 14 jaar

- Geen positieve effecten op sociaal gedrag en eetgedrag
- Geen bijwerkingen

Oxytocine is een veelbelovende behandeling voor PWS, maar meer onderzoek naar de dosering en langere termijn effecten is nodig

PWS Transitiestudie

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie
1 jaar groeihormoon (GH) versus 1 jaar placebo
27 jongvolwassenen met PWS

Lichaamssamenstelling:

- Verslechtert tijdens placebo met een toename in vetmassa
- Blijft behouden tijdens GH versus placebo met minder vetmassa en meer spiermassa

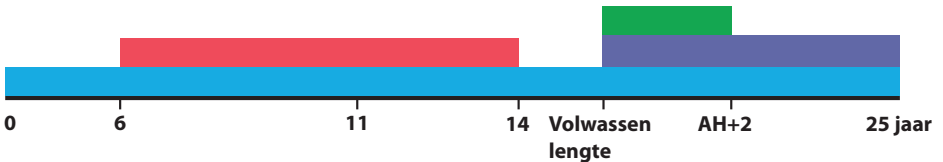
Metabool gezondheidsprofiel:

- GH versus placebo had geen negatieve effecten op suikerhuishouding, bloeddruk, cholesterolspiegels of op de ontwikkeling van metabool syndroom

Cognitief functioneren:

- Verslechtert niet tijdens placebo
- Geruststellende bevindingen, maar sluit niet uit dat het op de langere termijn kan verslechteren

GH-behandelde jongvolwassenen met PWS hebben baat bij voortzetting van GH zonder dat er ongerustheid hoeft te bestaan over de veiligheidsaspecten



PWS Ghrelin studie

Observatiestudie
138 patiënten met PWS van 0 tot 30 jaar, vergeleken met 50 obese en 39 gezonde controles

Nuchtere AG/UAG ratio:

- Was hoger in PWS patiënten dan in gezonde controles, door hogere AG levels en vergelijkbare UAG levels in PWS
- Was gelijk in PWS patiënten zonder gewichtstoename of hyperfagie en gezonde leeftijdsgenoten, maar hoger in PWS patiënten met gewichtstoename en/of hyperfagie

De verandering naar overmatige gewichtstoename in PWS lijkt samen te gaan met een toename in AG/UAG ratio, zelfs voorafgaand aan het ontstaan van hyperfagie



Ghrelin na inname glucose

24 GH-behandelde + 10 GH-gestopte jongvolwassenen met PWS

- AG en UAG levels dalen sterk na inname glucose, wat leidt tot een lagere AG/UAG ratio
- Het ghrelinstelsel reageert niet afwijkend
- GH-behandeling zorgt voor lagere AG spiegels

De onverzadigbare eelust lijkt niet te worden veroorzaakt door een afwijkende reactie van het ghrelinstelsel op voedselinname





OVERZICHT DEELNEMENDE CENTRA EN KINDERARTSEN

Expertisecentrum Prader-Willi syndroom

Sinds 2015 is er één geaccrediteerd Nederlands Expertisecentrum Prader-Willi syndroom met 2 locaties; Stichting Kind en Groei in samenwerking met Erasmus MC in Rotterdam, en Radboudumc in Nijmegen.

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

Nijmegen: A.A.E.M. van Alfen-Van der Velden, Radboudumc-Amalia Kinderziekenhuis

Samenwerkende centra

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 en E.G.A.H. van Mil, Jeroen Bosch Medisch Centrum

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

Eindhoven: R.J.H. Odink en V. van Tellingen, St. Catharina Ziekenhuis

Enschede: M. Wegdam-Boer, 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

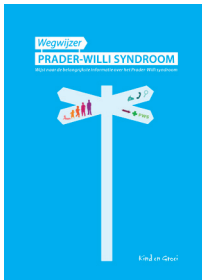
Lelystad: R. Lauwerijs, MC Zuiderzee (2002-2013)

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

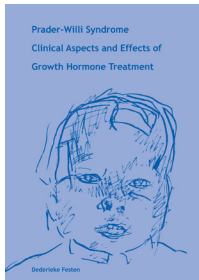
Utrecht: J.J.G. Hoorweg-Nijman en H. van Wieringen, St. Antonius Ziekenhuis

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

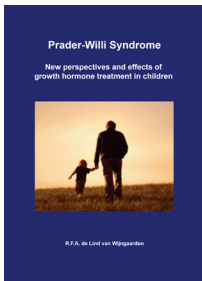
PWS PUBLICATIES VAN STICHTING KIND EN GROEI



Wegwijzer Prader-Willi syndroom. Wijst naar de belangrijkste informatie over het Prader-Willi syndroom (2014). *Stichting Kind en Groei*



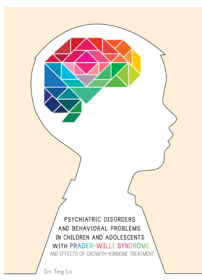
Prader-Willi syndrome. Clinical aspects and effects of growth hormone treatment (2007). *Dederieke A.M. Festen* (proefschrift)



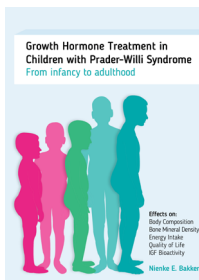
Prader-Willi syndrome. New perspectives and effects of growth hormone treatment in children (2009). *Roderick F.A. de Lind van Wijngaarden* (proefschrift)



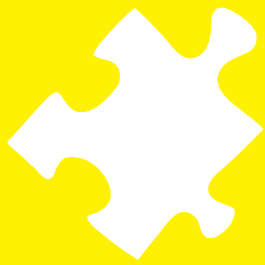
Prader-Willi syndrome. Adrenarche, gonadal function, cognition, psychosocial aspects and effects of growth hormone treatment in children (2012). *Elbrich P.C. Siemensma* (proefschrift)



Psychiatric disorders and behavioral problems in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment (2015). *Sin Ting Lo* (proefschrift)



Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. From infancy to adulthood. Effects on body composition, bone mineral density, energy intake, quality of life and IGF-bioactivity (2015). *Nienke E. Bakker* (proefschrift)





Kind en Groei