

Prader-Willi Syndroom

**Nieuwe inzichten en effecten van
groeihormoonbehandeling bij kinderen**



Roderick de Lind van Wijngaarden



Prader-Willi Syndroom

Nieuwe inzichten en effecten van groeihormoonbehandeling bij kinderen

Roderick de Lind van Wijngaarden

Stichting Kind en Groei
Westzeedijk 106
3016 AH Rotterdam
info@kindengroei.nl
www.kindengroei.nl

T: 010-22 515 33
F: 010-22 501 33





Inhoud

Voorwoord	pagina 4
1. Inleiding	pagina 6
2. Studieopzet landelijke groeihormoonstudies	pagina 10
3. Bijnierinsufficiëntie	pagina 13
4. Scoliose	pagina 17
5. Botdichtheid	pagina 19
6. Risicofactoren voor het krijgen van hart- en vaatziekten en suikerziekte op latere leeftijd	pagina 20
7. Lange-termijn effecten en veiligheid van groeihormoonbehandeling	pagina 21
Groeihormoon	pagina 27
Regels van een kind met Prader-Willi syndroom	pagina 28
Betrokkenen bij het onderzoek	pagina 29
Dankwoord	pagina 30

Deze uitgave geeft een samenvatting van de resultaten van de Prader-Willi Syndroom studie.



Voorwoord

Sinds 2002 wordt in Nederland de Landelijke Groeihormoonstudie verricht voor kinderen met Prader-Willi syndroom. Jarenlang hebben kinderen met Prader-Willi syndroom en hun ouders zich ingespannen om mee te werken aan deze studie, waardoor belangrijke vraagstukken beantwoord konden worden.

Dit boekje is geschreven om alle kinderen met Prader-Willi syndroom en hun ouders te informeren over de resultaten van de Landelijke Groeihormoonstudie. De effecten van groeihormoon op groei en lichaams-samenstelling, scoliose, botsterkte en risicofactoren voor hart- en vaatziekten worden beschreven. Niet in het kader van de groeihormoonbehandeling, maar wel zeer belangrijk, werd onderzoek verricht naar bijnierinsufficiëntie als mogelijke oorzaak voor het plotseling overlijden van kinderen met Prader-Willi syndroom.

Ook worden nieuwe inzichten besproken, welke zijn ontwikkeld op basis van de resultaten van de verschillende onderzoeken.

Mede namens het Prader-Willi team,
Roderick de Lind van Wijngaarden





1. Inleiding

1.1 Achtergrond en vraagstellingen van de Nederlandse PWS studie

De meeste kinderen met Prader-Willi syndroom (PWS) zijn klein vergeleken met hun leeftijdsgenootjes. Kinderen met PWS hebben een afwijkende lichaamssamenstelling met een hoger percentage lichaamsvet en een lagere spiermassa dan hun leeftijdsgenootjes. Vaak, maar niet altijd, hebben zij een hoger lichaamsgewicht. Mede door hun lage spiermassa zijn de kinderen sneller vermoeid en kunnen zij minder lichamelijke activiteiten aan. Tot 2002 waren er in het buitenland slechts enkele studies verricht die lieten zien dat groeihormoon (GH) behandeling een positief effect had op de lengtegroei en de lichaamssamenstelling bij kinderen met PWS, ook als er geen GH-tekort bestond. Uit deze korte-termijn studies kwam naar voren dat kinderen met PWS, die te klein waren voor hun leeftijd, een inhaalgroei lieten zien tijdens GH-behandeling. Wanneer zij voor het begin van de puberteit reeds GH kregen werd de lengte zelfs genormaliseerd. Naast de lengtegroei leek ook de verhouding tussen vet- en spiermassa te verbeteren. In de literatuur waren dus een aantal gegevens beschikbaar over het effect van korte-termijn behandeling met GH, met name op de lengtegroei. Echter, er waren nog geen studies verricht waarbij een groep kinderen met PWS gedurende langer dan één jaar werd behandeld met GH en waarbij de uitkomsten vergeleken werden met een groep kinderen die gedurende dezelfde tijd niet behandeld werden met GH (controles). Daarnaast was vrijwel niets bekend over de effecten van lange-termijn behandeling met GH.

Behandeling met biosynthetisch GH werd al jaren toegepast bij kinderen met andere oorzaken voor een te kleine lengte. Het is geruststellend dat GH veilig is bevonden bij deze kinderen. Echter, er waren een aantal aspecten die speciale aandacht verdienen tijdens de behandeling van een kind met PWS en nog onvoldoende onderzocht waren, met name op het gebied van bloeddruk, suikerstofwisseling, lichaamssamenstelling, vetstofwisseling, psychomotorische ontwikkeling en scoliose.

Een scoliose is een zijwaartse kromming van de wervelkolom. Scoliose komt voor bij kinderen met PWS. Echter, het was onbekend hoe vaak scoliose voorkomt. Bij kinderen zonder PWS kan snelle groei, bijvoorbeeld tijdens de puberteit, leiden tot het ontstaan of de verergering van scoliose. De effecten van GH-behandeling op scoliose bij kinderen met PWS waren niet bekend.

De botdichtheid is de kalkhoudendheid van het bot en bepaalt daarmee voor een groot deel de sterkte van de botten. Een te lage botdichtheid wordt osteoporose genoemd. Volwassenen met PWS hebben een verlaagde botdichtheid, maar het was onbekend hoe de sterkte van de botten van kinderen met PWS is. Ook waren de effecten van GH-behandeling op botdichtheid bij kinderen met PWS onbekend.

Uit de literatuur is gebleken dat kinderen met PWS een verhoogd overlijdensrisico hebben. Het is in een Engelse studie geschat op 3% per jaar onder de leeftijd van 30 jaar. Gelukkig is dat bij ons in de landelijke groeihormoonstudie lager. Desalniettemin, worden er soms kinderen opgenomen op de intensive care (IC), omdat zij plotseling erg ziek worden. Een mogelijke oorzaak voor het acuut overlijden of plotseling erg ziek worden was nog niet gevonden. Een slechte functie van de bijnieren (bijnierinsufficiëntie) zou een rol kunnen spelen, maar was nog nooit onderzocht.

In april 2002 werd in Nederland een groot onderzoek gestart naar de effecten van GH-behandeling bij kinderen met PWS. Een deel van de resultaten van deze studie zijn beschreven in het boekje van Dr. D.A.M. Festen, verkrijgbaar via www.kindengroei.nl.

Dit boekje wil u op de hoogte brengen van de resultaten van het vervolgonderzoek van de 3½ jaar. De volgende vraagstellingen werden onderzocht door Drs. R.F.A. de Lind van Wijngaarden en worden in dit boekje beschreven:

Bijnierinsufficiëntie

- Hebben kinderen met PWS bijnierinsufficiëntie?
- Hoeveel kinderen hebben bijnierinsufficiëntie?
- Wanneer treedt de bijnierinsufficiëntie op: alleen tijdens ziekte of ook tijdens gezondheid?

Scoliose

- Hoe vaak komt scoliose voor bij kinderen met PWS?
- Heeft GH-behandeling een effect op het ontstaan van scoliose of de verergering van scoliose?



Botdichtheid

- Hebben kinderen met PWS een afwijkende botdichtheid?
- Heeft GH-behandeling een effect op de botdichtheid?

Risicofactoren voor hart- en vaatziekten en suikerziekte

- Hebben kinderen met PWS risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals een verhoogde bloeddruk of verhoogde vetspiegels in het bloed?
- Hebben kinderen met PWS risicofactoren voor suikerziekte, zoals verhoogde suiker- en insulinespiegels in het bloed?
- Heeft GH-behandeling een effect op deze risicofactoren?

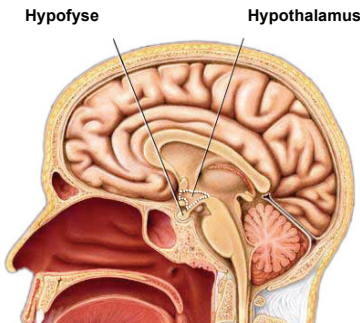
Effecten van 4 jaar GH-behandeling

- Blijft de gunstige invloed van GH-behandeling op de lichaamssamenstelling ook op langere termijn behouden?
- Wat is het effect van lange-termijn GH-behandeling op de lengtegroei?
- Wat is het effect van lange-termijn GH-behandeling op de groeischijven?
- Hoe veilig is 4 jaar GH-behandeling met betrekking tot de bloeddruk en de suiker- en vetstofwisseling?

1.2 De hypothalamus

De hypothalamus is een hersenstructuur die zich midden in het hoofd bevindt. Personen met PWS hebben een stoornis in de hypothalamus. De hypothalamus stuurt allerlei processen in ons lichaam aan, waaronder de productie van veel hormonen, zoals groeihormoon, puberteitshormonen, schildklierhormoon en cortisol (hormoon uit de bijnier). De hypothalamus stuurt deze processen aan via de hypofyse. Bij personen met PWS is er sprake van een regulatiestoornis waardoor allerlei hypothalamische functies en hormonen ontregeld zijn. Hierdoor ontstaan o.a. de volgende symptomen:

- Kleine lengte, met kleine handen en voeten, met of zonder een tekort aan GH;
- Afwijkende lichaamssamenstelling, met spierslape (hypotonie) en een hoger vetpercentage;
- Verstoord verzadigingsgevoel met een neiging tot snel aankomen (laag verbrandingsniveau);
- Verstoorde puberteitsontwikkeling;
- Verstoorde lichaamstemperatuur (soms ondertemperatuur);
- Verstoorde/vertraagde reactie van hersenen op bepaalde prikkels (ademhaling, braken).



Figuur 1. De hypothalamus en de hypofyse zijn twee belangrijke hersenstructuren voor de controle van allerlei processen in het lichaam.

1.3 Groeihormoon

Groeihormoon (GH) is het belangrijkste hormoon voor de groei. GH wordt gemaakt door de cellen van de hypofyse. Boven de hypofyse ligt de hypothalamus. Vanuit de hypothalamus wordt met bepaalde tijdsintervallen "GH releasing hormone" (GHRH) naar de hypofyse gezonden. Dit stimuleert de hypofyse tot het uitscheiden van GH in het bloed. Daarnaast wordt in de hypothalamus een "GH inhibiting hormone" (somatostatine) afgegeven dat een remmend effect heeft op de afgifte van GH. Door het samenspel van GHRH en het somatostatine wordt de GH-uitscheiding in het bloed in de loop van de dag afwisselend gestimuleerd en geremd. Er zijn ongeveer 6 GH pieken per 24 uur, waarbij vooral 's nachts de hoogste GH-pieken in het bloed worden bereikt. Bij gezonde kinderen zijn de GH-spiegels in het bloed het hoogst tijdens de puberteitsgroeijsput.

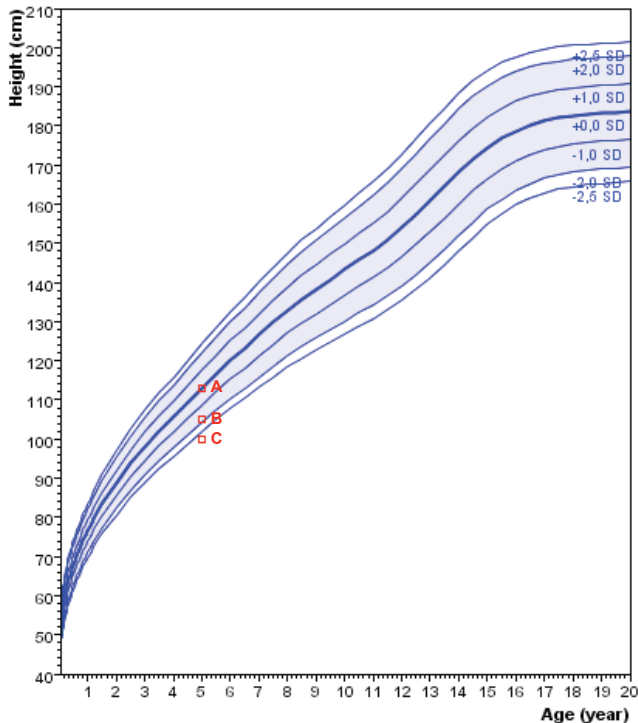
GH heeft 2 belangrijke effecten:

1. Een groeibevorderend effect op de cellen van de groeischijf door middel van een direct en indirect effect via de groeifactoren [zoals de insuline-achtige groeifactor type I (IGF-I)];
2. Een effect op de lichaamsstofwisseling: stimulatie van eiwitopbouw tot spier en een vermindering van het vetgehalte van vetcellen.

1.4 Normale lengtegroei en de groeicurve

De lengtegroei van kinderen wordt weergegeven in een groeicurve. De groeicurve geeft in een grafiek weer hoe de lengtegroei van een kind zich verhoudt ten opzichte van de normale groei van de leeftijdsgenootjes van hetzelfde geslacht. Onderstaand is een groeicurve weergegeven voor gezonde Nederlandse jongens. De middelste vetgedrukte lijn wordt de mediaan genoemd. De mediaan geeft aan dat precies de helft van de Nederlandse jongens een lengte heeft boven deze lijn en de andere helft een lengte heeft beneden deze lijn. Een kind met de lengte aangegeven door punt A heeft dus een gemiddelde lengte voor de leeftijd.

Het gearceerde gebied is het normale gebied: de normale spreiding rondom de gemiddelde lengte. Dit gebied wordt begrensd door de lijn die de lengte -2 keer de standaard deviatie score (SDS) aangeeft en de lijn die de lengte +2 keer de SDS aangeeft. Het gebied ligt dus tussen -2 SDS en +2 SDS, wat aangeeft dat 95% van de gezonde Nederlandse kinderen een lengte binnen deze lijnen heeft. Alle lengtes binnen deze lijnen worden beschouwd als een normale lengte voor de leeftijd. Punt B geeft de lengte aan van een kind dat weliswaar ca. 10 cm kleiner is dan A, maar nog wel een normale lengte heeft. Wanneer een kind een lengte heeft onder de -2 SDS, dan is het kind te klein voor de leeftijd. Dit is aangegeven in punt C.



Figuur 2. Groeicurve voor jongens. Punt A en B geven een normale lengte weer. Punt C geeft een te kleine lengte weer.

1.5 Groeihormoondeficiëntie

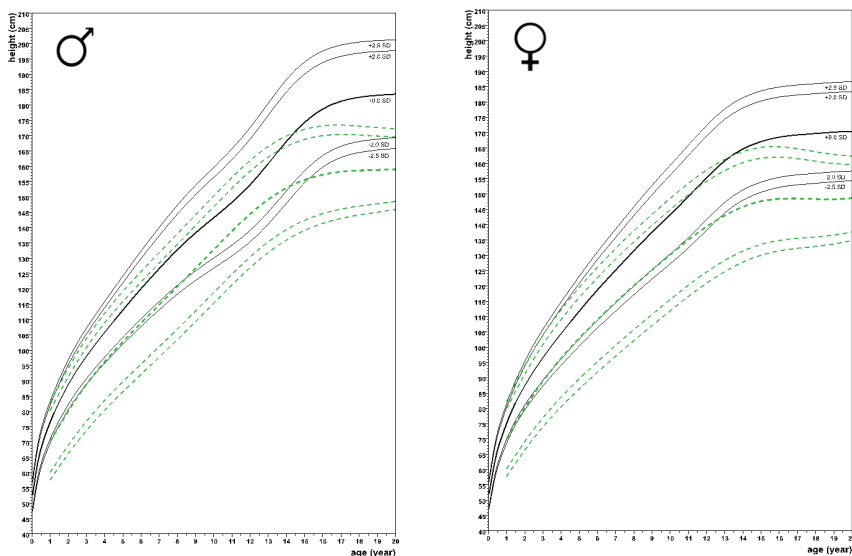
Een tekort aan productie en uitscheiding van GH wordt groeihormoondeficiëntie genoemd. In het algemeen zal bij kinderen met een groeiachterstand verder onderzoek gedaan worden naar het voorkomen van GH-deficiëntie. Omdat GH door de hypofyse in pieken wordt afgegeven is het niet zinvol om op een willekeurig tijdstip bloed af te nemen. Een willekeurig gemeten GH-spiegel geeft dus geen informatie over het vermogen van de hypofyse om GH aan te maken. Er zijn 2 tests om te onderzoeken of de hypofyse genoeg GH aan kan maken:

1. GH-stimulatietest: Tijdens een GH-stimulatietest wordt de GH aanmaak gestimuleerd door toediening van arginine of clonidine. In de 2 uren die volgen op de toediening wordt gekeken of de stimulatie leidt tot een piek in de GH-aanmaak. De maximale GH-spiegel moet boven een bepaalde waarde uitkomen. Er is sprake van GH-deficiëntie als de maximale GH-spiegel niet hoog genoeg is;
2. 24-uurs groeihormoonprofiel: Door gedurende 24 uur met korte intervallen van 20 minuten het GH gehalte in het bloed te meten kan men onderzoeken of er zonder stimulatie voldoende GH in het bloed aanwezig is (het zogenaamde 24-uurs profiel).

Veel kinderen met PWS maken tijdens een GH-stimulatietest niet zo weinig GH aan dat er sprake is van een tekort aan GH (GH-deficiëntie). Toch hebben kinderen met PWS wel symptomen die ook gezien worden bij kinderen met GH-deficiëntie, zoals een kleine lengte, kleine handen en voeten en een andere lichaamssamenstelling met minder spiermassa en meer vetmassa ten opzichte van leeftijdsgenootjes. Daarom wordt momenteel onderzoek verricht naar de effecten van GH-behandeling bij kinderen met PWS.

1.6 Lengtegroei van kinderen met Prader-Willi syndroom

De lengtegroei van kinderen met PWS verloopt meestal anders dan bij andere kinderen. Bij de geboorte is de lengte bij kinderen met PWS meestal binnen normale grenzen (tussen -2 en +2 SDS). Tijdens de eerste levensmaanden wordt de groei vaak belemmerd door onvoldoende voedselinname ten gevolge van de ernstige spierslapte en bijbehorende voedingsproblemen. Spontane inhaalgroei is zeldzaam en vaak is er wat afbuiging van de groei gedurende de eerste drie levensjaren. Daarna blijft de groeisnelheid nagenoeg normaal waarbij de mediaan (0 SDS) van de lengte van de kinderen met PWS ongeveer gelijk is met de ondergrens van die van de gezonde Nederlandse kinderen (-2 SDS). De puberteitsgroeisput is meestal minder uitgesproken dan bij andere kinderen, waardoor tijdens de puberteit nog een verdere afbuiging van de groeicurve kan plaatsvinden. De gemiddelde volwassen lengte voor een vrouw met PWS is 145 tot 150 cm en voor een man met PWS 155 tot 162 cm.



Figuur 3. Groeicurves voor jongens en meisjes met PWS (groene gestippelde curve) en voor gezonde Nederlandse kinderen (zwarte doorgetrokken curve).

1.7 Groeihormoonbehandeling

Groeihormoonbehandeling wordt al meer dan 35 jaar toegepast om kinderen te behandelen met een zeer kleine lengte ten gevolge van een GH tekort. Tot 1985 werd GH uit menselijke hypofyzen bereid en was daardoor schaars en kostbaar. Door de ontwikkeling van biosynthetisch GH door middel van recombinante DNA technieken, waardoor menselijk identiek GH kan worden gemaakt, werd de schaarste

van GH opgeheven. Hierdoor werd het mogelijk om de vele nog bestaande vragen betreffende de optimale dosering van GH en de frequentie van toediening te onderzoeken. Tevens bood het de mogelijkheid om te onderzoeken of ook kinderen die een zeer kleine lengte hebben om andere redenen, gebaat zouden zijn bij het toedienen van biosynthetisch GH.

Omdat biosynthetisch GH een kwetsbaar eiwithormoon is, dat door maagsap direct zou worden afgebroken als het als tablet ingenomen zou worden, moet het als onderhuidse injectie dagelijks worden toegediend. Dit gebeurt met behulp van een injectiepen met een zeer dun, kort naaldje. Om de werkzaamheid van het biosynthetisch GH te behouden moeten de ampullen met GH in de koelkast bewaard worden. GH wordt in het lichaam vooral tijdens het begin van de slaap door de hypofyse in het bloed uitgescheiden. Daarom wordt de onderhuidse injectie met biosynthetisch GH bij voorkeur gegeven kort voor het naar bed gaan.

Voor de start van de GH-behandeling wordt door de arts of een verpleegkundige uitgebreide prik-instructie gegeven. De beste prikplaatsen zijn de bovenbenen, de billen, het buikvet, of de achterkant van de armen. De injecties kunnen worden gegeven door de ouders of door de kinderen zelf. Na een gewenningsperiode vormen de injecties voor de meeste kinderen, ook jonge kinderen, geen probleem. Afhankelijk van de mogelijkheden van de kinderen kunnen zij vanaf de leeftijd van ongeveer 8 jaar leren om zelfstandig GH toe te dienen.

Inmiddels is er al veel ervaring opgedaan met GH-behandeling bij kinderen met groeistoornissen. Naast kinderen met PWS, worden de volgende kinderen ook met GH behandeld: kinderen met een GH-deficiëntie, chronisch nierfalen (dialyse), Turner syndroom of te kleine kinderen die te klein waren bij de geboorte. Sinds kort kunnen ook volwassenen met een ernstige GH-deficiëntie met GH behandeld worden.

2. Studieopzet landelijke groeihormoonstudies

Momenteel worden in Nederland twee grote studies uitgevoerd bij kinderen met PWS. Allereerst nemen de kinderen deel aan een gecontroleerde studie (Landelijke PWS studie), waarbij de helft van de kinderen behandeld wordt met groeihormoon (behandelgroep) en de andere helft gevolgd wordt zonder groeihormoonbehandeling (controlegroep). Na afloop van deze studie worden alle kinderen behandeld met groeihormoon en gevolgd in een vervolgstudie (Landelijke Cohortstudie voor kinderen met PWS).

2.1 Coördinatie van de studies

Zowel de Landelijke PWS studie als de Cohortstudie wordt gecoördineerd door de Stichting Kind en Groei te Rotterdam. Het PWS onderzoeksteam bestaat uit één of twee artsen/onderzoekers, een verpleegkundige en een psychologe. Driemaandelijks of halfjaarlijks bezoeken de onderzoeker en de verpleegkundige de lokale polikliniek, waar zij in samenwerking met de kinderarts de kinderen zien en metingen uitvoeren. Achttien ziekenhuizen zijn bij het onderzoek aangesloten (Figuur 4). Gestandaardiseerde metingen vinden plaats in het ErasmusMC / Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam: bij start, 6 maanden, 12 maanden en vervolgens jaarlijks.



Figuur 4. Artsen en ziekenhuizen die deelnemen aan de studies.

R.F.A. de Lind van Wijngaarden, E.P.C. Siemensma, D.A.M. Festen, P.M.C.C. van Eekelen, G.C.B. Bindels – de Heus, S.L.S. Drop, A.C.S. Hokken-Koelega, ErasmusMC / Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam (rood); B.J. Otten, UMC St. Radboud, Nijmegen; E.G.A.H. van Mil en P.E. Jira, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch; J. Rotteveel, VUMC, Amsterdam; R.J.H. Odink, St. Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; M. van Leeuwen, St. Jansdal Ziekenhuis, Harderwijk; D.A.J.P. Haring, Diaconessenhuis, Leiden; G. Bocca, UMCG / Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen; E.C.A.M. Houdijk, Haga Ziekenhuizen / Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag; J.J.G. Hoorweg-Nijman, H. van Wieringen, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht; R.C.F.M. Vreuls, Medisch Spectrum Twente, Enschede; A.S.P. van Trotsenburg, AMC, Amsterdam; E.J. Schroor, Isala Klinieken, Zwolle; J.W. Pilon, IJsselmeerziekenhuizen, Lelystad; B. Bakker, T.C.J. Sas, D. Mul, J.M. Wit, LUMC, Leiden; C. Westerlaken, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; E. van Pinxteren-Nagler, Medical Centrum Leeuwarden, Leeuwarden; T.A. de Heer-Groen, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn, The Netherlands.

2.2 Deelname aan de landelijke groeihormoonstudies

Momenteel (1-4-2009) zijn ca. 120 patiënten geïncludeerd in de Landelijke PWS studie. Kinderen die deze studie hebben doorlopen worden allen behandeld met groeihormoon en gevolgd in de vervolgstudie, de Cohortstudie (Figuur 5). Voor deelname aan beide studies gelden de volgende criteria:

Inclusiecriteria:

- Het kind heeft Prader-Willi syndroom;
- De leeftijd is tussen 6 maanden en 16 jaar;
- De botleeftijd van meisjes is niet ouder dan 14 jaar en van jongens niet ouder dan 16 jaar.

Exclusiecriteria:

- Geen medewerking van het kind en/of ouders;
- Er is sprake van ondervoeding;
- Het krijgen van medicijnen om het gewicht en/of de hoeveelheid vet te verminderen;
- Voor kinderen ouder dan 3 jaar: een lengte boven 0 SDS, tenzij hun gewicht boven de 2 SDS is (dit exclusie criterium geldt niet voor de Cohortstudie);
- Eerdere behandeling met GH (dit exclusie criterium geldt niet voor de Cohortstudie).

2.3 Studieopzet

Zeet jonge kinderen (beneden de drie jaar)

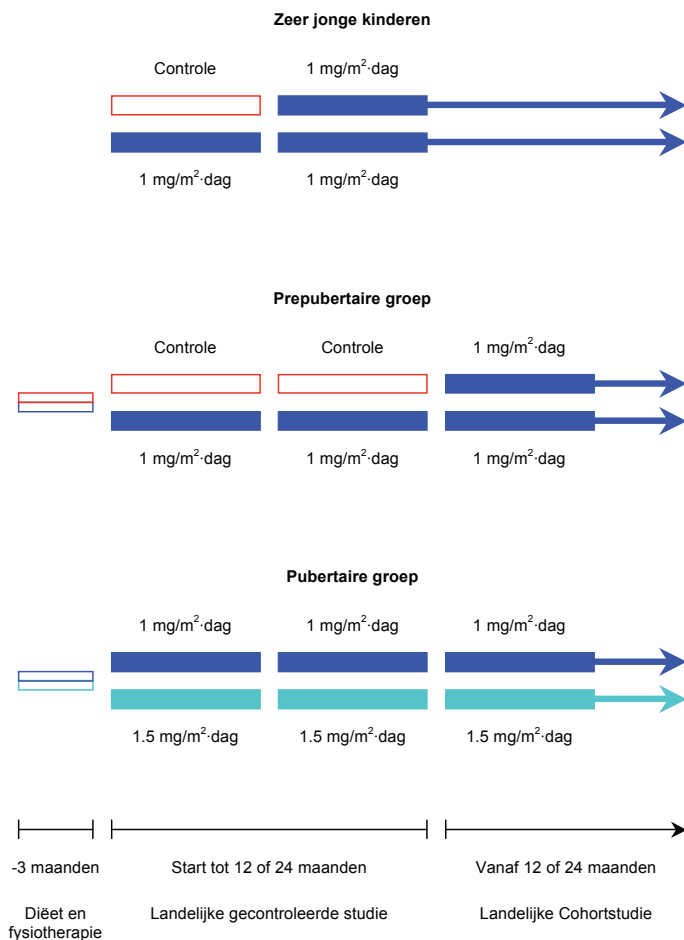
De groep zeer jonge kinderen bestaat momenteel uit 61 kinderen met een leeftijd tussen de 6 maanden en 3 jaar. De helft van deze groep kinderen werd behandeld met GH, terwijl de andere helft werd gevolgd zonder behandeld te worden met GH (controlegroep). Na 12 maanden werden alle kinderen behandeld met GH en gevolgd in de Cohortstudie.

Prepubertaire groep

De prepubertaire groep bestaat uit 50 kinderen. Meisjes hebben een leeftijd tussen de 3 en 12 jaar en jongens tussen de 3 en 14 jaar. Alle kinderen zijn bij de start van de studie nog niet in de puberteit. Deze kinderen werden ook verdeeld in een controlegroep en een behandelgroep, maar werden voor een periode van 24 maanden gevolgd. Na deze 24 maanden werden alle kinderen behandeld met GH en gevolgd in de Cohortstudie.

Pubertaire groep

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 twee groepen. De ene groep werd behandeld met GH 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.



Figuur 5. Studieopzet van de Landelijke gecontroleerde studie en de Landelijke Cohortstudie voor kinderen met PWS.



3. Bijnierinsufficiëntie

3.1 Plotseling overlijden

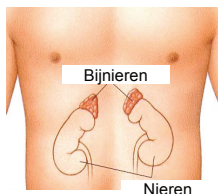
Uit de literatuur is gebleken dat kinderen met PWS een verhoogd overlijdensrisico hebben. Op basis van een Engelse studie werd het overlijden geschat op 3% per jaar onder de leeftijd van 30 jaar. Gelukkig is dat bij ons in de Landelijke PWS studie lager. Desalniettemin worden er soms kinderen opgenomen op de intensive care (IC), omdat zij plotseling erg ziek worden. Het plotseling overlijden van kinderen met PWS is vaak gerelateerd aan slechts milde of niet zo ernstige bovenste luchtweginfecties (BLWI's), die het overlijden niet kunnen verklaren.

3.2 Stress

Een stressreactie is de reactie van een organisme op een prikkel van buitenaf. De prikkel van buitenaf wordt stress genoemd. Stress kan lichamelijk zijn (ziekte, ongeval, operatie, sport) of psychisch zijn (bv. een proefwerk). Wij zullen in dit stuk de lichamelijke stressreactie bespreken, met name de productie van het belangrijkste stresshormoon cortisol.

3.3 De bijnier

De bijnieren bevinden zich boven op de nieren, zoals afgebeeld in Figuur 6. De bijnieren hebben echter niets te maken met de nieren. De bijnierschors produceert hormonen die het interne milieu in het lichaam handhaven, zoals cortisol. Cortisol is zeer belangrijk voor de reactie op stress en wordt daarom ook wel stresshormoon genoemd. Stress zorgt voor de verstoring van het interne milieu in het lichaam. Cortisol zorgt dat de bloeddruk en de suikerspiegel (glucose) op peil worden gehouden en zorgt voor een goede reactie van het immuunsysteem, bv. op infectieziektes. Cortisol wordt in een bepaald dagritme geproduceerd: de cortisolspiegels zijn het hoogste bij het wakker worden en nemen in de loop van de ochtend snel af.



Figuur 6. De bijnieren.

Een verminderde bijnierfunctie heet “bijnierinsufficiëntie”. Als de oorzaak in de hersenen ligt, dus bij de aansturing van de bijnier, dan is er sprake van een “centrale bijnierinsufficiëntie”. Als er sprake is van een stoornis in de bijnier dan spreekt men van een “primaire bijnierinsufficiëntie”.

Symptomen van centrale bijnierinsufficiëntie zijn:

- Niet lekker, algehele pijn;
- Moeheid;
- Misselijk, braken;
- Geen honger, gewichtsverlies;
- Lage bloeddruk.

Er is sprake van een “partiële” bijnierinsufficiëntie als symptomen alleen tijdens stress optreden en niet tijdens gezondheid. Als er tijdens stress geen cortisol wordt gemaakt, dan kan dat leiden tot een ernstige situatie (zogenaamde Addisonse crise). Tijdens een Addisonse crise veranderen de hartslag en bloeddruk, kan bewustzijnsverlies optreden of kan iemand komen te overlijden. Aangezien personen met PWS een ontregeling van de hypothalamus hebben, wilden wij weten of de aansturing van de bijnier

tijdens stress ook gestoord is bij personen met PWS. Dit was nog nooit onderzocht. Een partiële bijnierinsufficiëntie zou (een deel van) het hogere risico op overlijden van personen met PWS kunnen verklaren.

3.4 Onderzoek naar bijnierinsufficiëntie

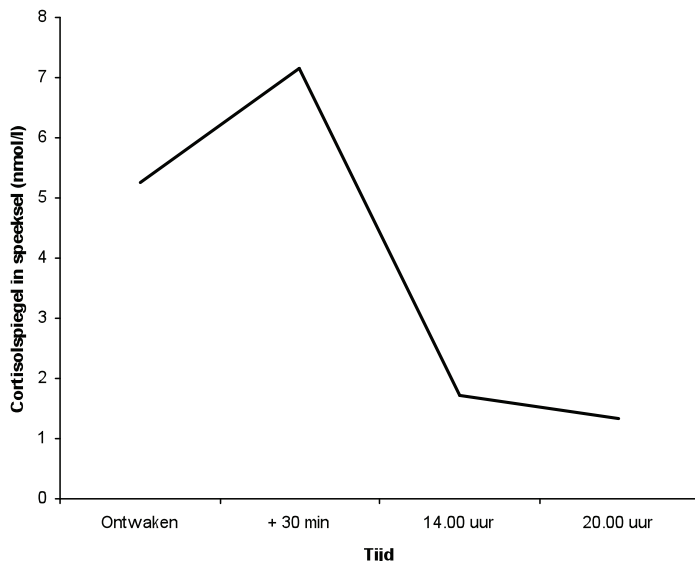
Het onderzoeken van bijnierinsufficiëntie gebeurt in twee stappen:

1. Het onderzoeken van het dagritme tijdens gezondheid, bijvoorbeeld door het bepalen van cortisolspiegels in het speeksel op verschillende tijdstippen gedurende de dag;
2. Het onderzoeken van de mogelijkheid om genoeg cortisol aan te maken tijdens ziekte, bijvoorbeeld door middel van een metyrapontest.

Dagritme speekselcortisol

Het dagritme cortisol kan bepaald worden door cortisol te meten in het speeksel. Dit speeksel wordt verkregen door kinderen 1 minuut op een wattenstaafje te laten kauwen. Als dit op vier tijdstippen wordt gedaan, dan wordt een goed beeld verkregen van het cortisol ritme tijdens gezondheid.

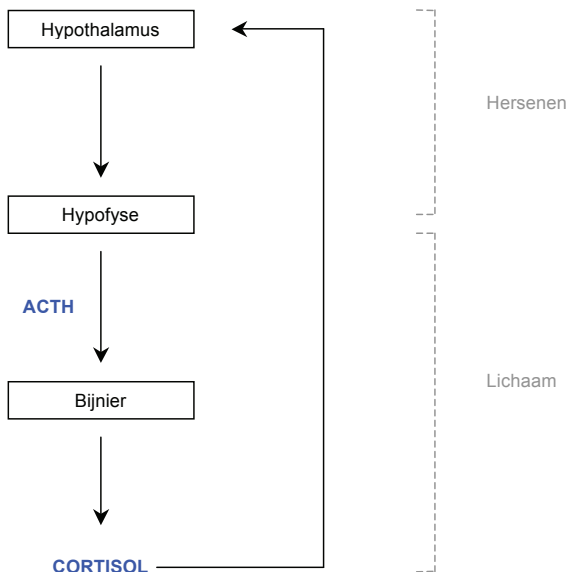
In ons onderzoek naar bijnierinsufficiëntie hebben wij de kinderen op vier tijdstippen op een wattenstaafje laten kauwen: direct na het wakker worden, ½ uur na het wakker worden, om 16.00 en om 20.00 uur. Hieronder is dit weergegeven in Figuur 7. Alle kinderen met PWS hadden normale cortisolspiegels in het speeksel en vertoonden een normaal ritme: hogere spiegels in de ochtend die in de loop van de dag afnamen. Dit betekent dat er tijdens gezondheid geen sprake is van bijnierinsufficiëntie (te lage cortisolspiegels) bij kinderen met PWS.



Figuur 7. Overzicht van de gemiddelde waarden speekselcortisol van alle kinderen.

Metyrapontest

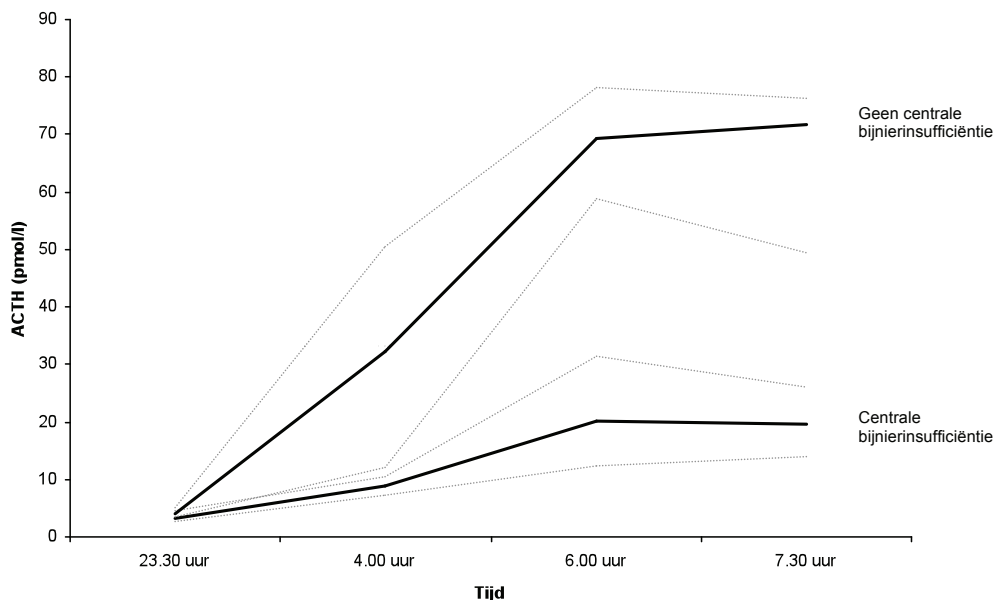
Tijdens stress (bv. ziekte) krijgen de hypothalamus en de hypofyse (in de hersenen) een signaal dat er meer cortisol gemaakt moet worden (Figuur 8). De hypothalamus stimuleert de aanmaak van ACTH in de hypofyse, waardoor daarna de cortisolaanmaak in de bijnier wordt gestimuleerd. Metyrapon is een stof die zorgt voor een tijdelijke onderdrukking van de cortisolaanmaak in de bijnier, waardoor de cortisolspiegel daalt. De daling van de cortisolspiegel in het bloed wordt door de hypothalamus gemeten, die als reactie hierop ACTH laat produceren in de hypofyse om de cortisolaanmaak te stimuleren. In feite bootst de metyrapontest dus een stresssituatie na. De metyrapontest wordt dan ook weleens een stresstest genoemd. Echter metyrapon bootst de stresssituatie na, zonder dat er daadwerkelijk sprake is van stress (bv. ziekte). De stresstest kijkt of de hersenen via de hypothalamus de ACTH spiegel kan verhogen om de bijnier aan te sturen extra cortisol te produceren als er meer cortisol nodig is (bv. tijdens stress). Als dat niet het geval is, is sprake van een centrale bijnierinsufficiëntie.



Figuur 8. Schematische weergave van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras: de wisselwerking tussen hersenen en bijnier die zorgt voor de aanmaak van cortisol.

Vijfentwintig kinderen hebben een metyrapontest (stresstest) gehad. De kinderen werden voor één nachtje opgenomen op de intensive care (IC) om daar de stresstest te doen. Opname op de IC is nodig om de kinderen goed te kunnen controleren tijdens de test. De metyrapontest is een veilige test als kinderen goed worden gecontroleerd.

Van de 25 kinderen die deelnamen aan dit onderzoek werden 16 kinderen gediagnosticeerd met centrale bijnierinsufficiëntie (60%), dus met “het tekort schieten van de hypothalamische stimulatie van de bijnier tijdens stress”. Vroeg in de test was er al een verschil in de oploop van de ACTH spiegel tussen kinderen met en zonder bijnierinsufficiëntie. Dit houdt in dat er dus een groot verschil was in de reactie van de hypothalamus op stress tussen kinderen met en zonder bijnierinsufficiëntie.



Figuur 9. Overzicht van de mediaan en 95% betrouwbaarheidsintervallen van de ACTH-oploop van kinderen met en zonder bijnierinsufficiëntie. De rechte grijze stippellijn geeft de ACTH-oploop weer die minimaal moet worden behaald (33 pmol/l).

3.5 Conclusies onderzoek bijnierinsufficiëntie

Samenvattend kunnen we concluderen dat:

- Cortisol belangrijk is voor de stressreactie en overleving;
- 60% van de patiënten met PWS een bijnierinsufficiëntie heeft tijdens stress;
- De bijnierinsufficiëntie centraal is (probleem in de hypothalamus, te weinig oploop ACTH);
- De bijnierinsufficiëntie alleen valt te diagnosticeren met een metyrapontest.

3.6 Adviezen

- Aangezien uit ons onderzoek komt dat een groot percentage kinderen met PWS kans heeft op bijnierinsufficiëntie tijdens stress, raden wij aan om uit voorzorg alle patiënten met PWS tijdens stress te behandelen met hydrocortison (tablet of capsule), tenzij een recente metyrapontest heeft aangetoond dat er geen sprake is van centrale bijnierinsufficiëntie. De hydrocortison hoeft alleen tijdens stress gegeven te worden. De behandelend kinderarts moet elke patiënt met PWS een hydrocortison stressschema voorschrijven, tenzij is aangetoond dat er geen sprake is van bijnierinsufficiëntie;
- Een negatieve metyrapontest, dus indien er wel genoeg reactie is op stress, is geen garantie voor het uitblijven van bijnierinsufficiëntie in de toekomst;
- Het is verstandig om bij de betreffende kinderen de diagnose "centrale bijnierinsufficiëntie tijdens stress" en de aangewezen behandeling aan te geven op het briefje in een S.O.S.-hangertje;
- Tenslotte is het belangrijk om te realiseren dat patiënten met PWS tijdens ziekte vaak weinig symptomen vertonen. Daarom wordt vaak laat herkend wanneer patiënten met PWS ziek zijn. Een bijnierinsufficiëntie kan dan onverwacht optreden.

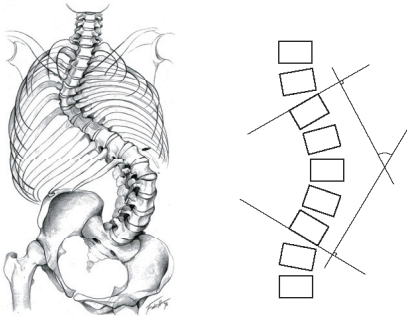


4. Scoliose

4.1 Wat is een scoliose?

Als men de wervelkolom van de achter- en/of voorkant bekijkt is deze recht. Een scoliose is een zijwaartse kromming van de wervelkolom, zoals hieronder is weergegeven. De hoek tussen de schuinste wervels wordt aangehouden als maat voor de scoliose. Als deze minder dan 10° bedraagt, dan is er geen sprake van scoliose. Is de hoek echter 10° of meer, dan heet dat een scoliose.

Vaak treden bij een scoliose pas in een heel laat stadium klachten op. Voor die tijd ondervindt het lichaam echter al nadelen van de scoliose. Het is dus van belang een scoliose vroegtijdig te herkennen.



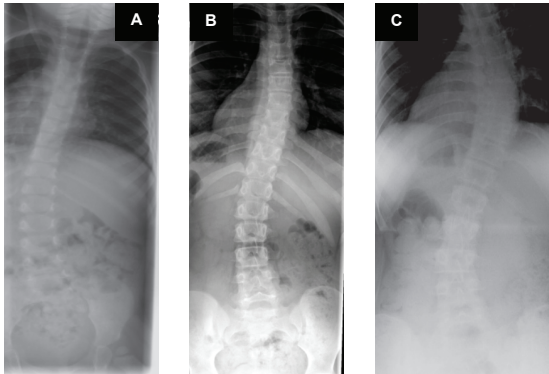
Figuur 10. Een ernstige scoliose (links) en de meting van de Cobbse hoek (hoek tussen de schuinste wervels).

4.2 Voórkomen van scoliose

Wij hebben onderzoek verricht naar het voórkomen van scoliose onder kinderen met PWS, aangezien hier weinig kennis over was. Jaarlijks werd bij alle kinderen een röntgenfoto gemaakt van de rug om de stand van de wervelkolom te beoordelen. Van 96 kinderen hebben wij de gegevens geanalyseerd. Scoliose kwam voor bij 30% van de kinderen onder de 10 jaar tot 80% bij kinderen van 10 jaar en ouder. Dit in tegenstelling tot de Nederlandse kinderen zonder PWS waar een percentage van 2,7% wordt gevonden. Vijftig procent van de kinderen had een scoliose die groter was dan 20° , waarvoor verwijzing naar een orthopedisch chirurg noodzakelijk is. Daarnaast had 13% van de kinderen een behandeling voor scoliose ondergaan, bestaande uit een korset of een operatie. Het aantal behandelde kinderen steeg sterk met de leeftijd: 0% beneden de 3 jaar, 10% tussen de 3 en 10 jaar en 47% boven de 10 jaar had een korset of operatie gehad. Dit duidt erop dat scoliose bij kinderen met PWS progressief is (d.w.z. de scoliose wordt erger in de loop van de jaren).

Bij kinderen met PWS komen twee typen scoliose voor:

1. De "long C-curve type" scoliose (lange C-bocht, Figuur 11), die met name voórkomt bij kinderen onder de 10 jaar en vooral voorkomt bij spierslapte.
2. Een vorm die lijkt op idiopathische scoliose (S-bocht, Figuur 11), die met name voorkomt bij oudere kinderen en waarbij de spierslapte van de rompspieren een kleinere rol speelt. Deze vorm van scoliose komt ook voor bij pubers zonder PWS.



Figuur 11. Voorbeeld van een “long C-curve type” scoliose (LCS, 10A) en van een vorm die lijkt op idiopathische scoliose (IS, 10B en 10C).

4.3 Effecten van groeihormoonbehandeling op scoliose

Bij kinderen zonder PWS kan snelle groei leiden tot het ontstaan of een verergering van scoliose. De effecten van GH-behandeling op scoliose bij kinderen met PWS waren niet bekend. Echter, gezien het feit dat snelle groei bij kinderen zonder PWS soms gepaard gaat met een ernstige scoliose, werd scoliose gezien als een contra-indicatie voor groeihormoonbehandeling. Met name in het buitenland werden kinderen met PWS die een ernstige scoliose of een verergering van scoliose hadden niet (meer) behandeld met GH.

Wij hebben binnen de Landelijke PWS studie gekeken naar de effecten van groeihormoon op het ontstaan en de verergering (progressie) van scoliose in 91 kinderen met PWS, waarvan 38 kinderen onder de 3 jaar, 44 kinderen tussen de 3 en 12/14 jaar en 9 kinderen in de puberteit. Kinderen voor de puberteit werden onderzocht in een gecontroleerde studie, waarbij de ene helft van de kinderen werd behandeld met GH ($1 \text{ mg/m}^2\text{-dag}$) en de andere helft van de kinderen niet behandeld werd met GH. Deze studieopzet werd gevolgd gedurende 1 jaar bij kinderen onder de 3 jaar en gedurende 2 jaren bij kinderen tussen de 3 en de 12/14 jaar. Alle kinderen in de puberteit werden behandeld met GH, de helft met een standaard dosis ($1 \text{ mg/m}^2\text{-dag}$) en de andere helft met een hogere dosis ($1.5 \text{ mg/m}^2\text{-dag}$).

Er was geen verschil in het ontstaan en de progressie van scoliose tussen groeihormoonbehandelde kinderen en kinderen in de controlegroep. GH-behandeling, de spiegels van groeifactoren in het bloed en de groeisnelheid hadden geen invloed op het ontstaan of de verergering van een scoliose. Bij start van de studie hadden kinderen met hogere spiegels groeifactoren in het bloed een lagere ernst van de scoliose.

4.4 Conclusies onderzoek scoliose

De conclusies van het onderzoek naar het vóórkomen van scoliose onder kinderen met PWS zijn:

- Scoliose komt voor bij 30% van de kinderen met PWS beneden de 10 jaar en bij 80% boven de 10 jaar;
- Het merendeel van de scolioses wordt in de loop van de tijd ernstiger;
- Jonge kinderen hebben vaker het LCS-type scoliose, ouderen vaker het IS-type;
- Er is een verband tussen het LCS-type en de spierslapte van de rompspieren.

De conclusies van het onderzoek naar de effecten van groeihormoonbehandeling op scoliose bij kinderen met PWS zijn:

- De kans op scoliose neemt toe met de leeftijd;
- Groeihormoon veroorzaakt geen scoliose en heeft geen invloed op de progressie.

4.5 Adviezen

Onze adviezen op basis van ons onderzoek zijn:

- Kinderen met PWS moeten regelmatig gecontroleerd worden om te kijken of er tekenen van scoliose zijn, middels lichamelijk onderzoek en een jaarlijkse röntgenfoto van de wervelkolom;
- Scoliose moet niet beschouwd worden als contra-indicatie voor groeihormoonbehandeling.

5. Botdichtheid

5.1 Wat is botdichtheid?

De botdichtheid is de kalkhoudendheid van het bot en bepaalt daarmee voor en groot deel de sterkte van de botten. Een te lage botdichtheid wordt osteoporose genoemd. Volwassenen met PWS hebben een verlaagde botdichtheid, maar het was onbekend hoe de sterkte van de botten van kinderen met PWS is. Ook waren de effecten van GH-behandeling op botdichtheid bij kinderen met PWS onbekend.

5.2 Onderzoek en resultaten

Binnen de Landelijke PWS studie hebben wij de botdichtheid en de effecten van groeihormoon op de botdichtheid gemeten. Bij start, 6, 12 en 24 maanden, kregen alle kinderen een DXA-scan die de lichaamssamenstelling (spiermassa en vetpercentage) en de botdichtheid meet (Figuur 12). De DXA-scan bepaalt de resultaten op basis van de verschillende dichtheden van vet, spier en bot die gemeten worden door de absorptie van twee verschillende soorten zeer zwakke röntgenstralen te bepalen.



Figuur 12. De DXA-scan (dual emission x-ray absorptiometry).

De resultaten van 46 kinderen uit de prepubertaire groep werden onderzocht. Uit het onderzoek blijkt dat de botdichtheid van prepubertaire kinderen met PWS normaal is met een gemiddelde van 0,40 SDS, gecorrigeerd voor de kleinere lengte (normaal is tussen de -2 en +2 SDS). Na 24 maanden studie was er geen verschil in botdichtheid tussen de behandelgroep en de controlegroep. Ook werd geen relatie gevonden tussen de hoogte van de groeifactoren in het bloed (IGF-I) en de botdichtheid.

Uit onderzoek blijkt dat volwassenen met PWS wel een verlaagde botdichtheid hebben. Het hebben van voldoende puberteitshormonen is belangrijk om op volwassen leeftijd een goede botdichtheid te hebben. Wij denken dat de verlaagde botdichtheid bij volwassenen met PWS wellicht het gevolg is van te weinig puberteitshormonen in het bloed. In de toekomst kunnen verdere studies hierop een antwoord geven.

5.3 Conclusies onderzoek botdichtheid

De conclusies van het onderzoek naar de botdichtheid en de effecten van groeihormoonbehandeling zijn:

- Prepubertaire kinderen met PWS hebben een normale botdichtheid;
- Groeihormoonbehandeling heeft geen effect op de botdichtheid.

6. Risicofactoren voor het krijgen van hart- en vaatziekten en suikerziekte op latere leeftijd

Bij volwassenen met PWS komen hart- en vaatziekten vaker voor dan in de algemene Nederlandse bevolking. De definitie van een risicofactor is: een omstandigheid die de kans op ziekte vergroot. In dit hoofdstuk gaat het om factoren die de kans op hart- en vaatziekten vergroten. Bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten in de algemene Nederlandse bevolking zijn bijvoorbeeld roken, een te hoge bloeddruk en te hoge cholesterolspiegels in het bloed. In 85 kinderen met PWS hebben wij voor aanvang van de groeihormoonbehandeling het vóórkomen van de volgende risicofactoren bestudeerd:

- Een verhoogde bloeddruk;
- Een verhoogd percentage lichaamsvet;
- Afwijkende vetspiegels in het bloed (bv. verhoogde cholesterolspiegels);
- Verhoogde suikerspiegels (glucose);
- Verhoogde insulinespiegels.

Naast het vóórkomen van de risicofactoren hebben wij de effecten van groeihormoonbehandeling op deze risicofactoren bestudeerd.

6.1 Vóórkomen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten en suikerziekte

Bijna alle kinderen met PWS hadden een normale bloeddruk. Wel had een groot deel van de kinderen met PWS een hoger percentage lichaamsvet dan hun leeftijdsgenootjes. Ongeveer 70% van de kinderen had afwijkende vetpiegels in het bloed; verhoogde cholesterolspiegels kwamen voor bij 30% van de kinderen. Vier procent van de kinderen had een hoog suikergehalte in het bloed en 1 kind had een iets te hoge insulinespiegel. Samenvattend hebben veel kinderen met PWS een verhoogd percentage lichaamsvet en afwijkende vetpiegels in het bloed, maar de bloeddruk en de insuline- en suikerspiegels zijn bij de meeste kinderen normaal.

6.2 Effecten van groeihormoonbehandeling op risicofactoren voor hart- en vaatziekten en suikerziekte

Groeihormoonbehandeling had geen effect op de bloeddruk. Wel had GH een gunstig effect op het percentage lichaamsvet (daling).

Er bestaan enkele soorten cholesterol, o.a. het HDL-cholesterol en het LDL-cholesterol. De laatste twee soorten cholesterol worden ook uitgedrukt in een verhouding (ratio): het gehalte HDL-cholesterol gedeeld door het gehalte LDL-cholesterol (de HDL/LDL ratio). Een gunstige verhouding betekent dat er meer HDL-cholesterol dan LDL-cholesterol is. Dus hoe hoger de ratio, hoe beter de verhouding. Groeihormoonbehandeling had geen effect op de vetpiegels in het bloed, maar zorgde wel voor een iets gunstigere HDL/LDL ratio.

Tenslotte had GH geen ongunstig effect op de suiker- en insulinespiegels in het bloed.

6.3 Conclusies onderzoek risicofactoren hart- en vaatziekten en suikerziekte

De conclusies van het onderzoek naar het vóórkomen van risicofactoren van hart- en vaatziekten zijn:

- Het merendeel van de kinderen met PWS hebben een verhoogd percentage lichaamsvet en ongunstigere vetpiegels;
- Bijna alle kinderen met PWS hebben een normale bloeddruk en normale suiker- en insulinespiegels.

De conclusies van het onderzoek naar de effecten van GH op risicofactoren voor hart- en vaatziekten zijn:

- GH heeft een gunstig effect op het percentage lichaamsvet;
- GH heeft een gunstig effect op de verhouding van HDL-cholesterol en LDL-cholesterol;
- GH heeft geen effect op de bloeddruk en de suiker- en insulinespiegels.

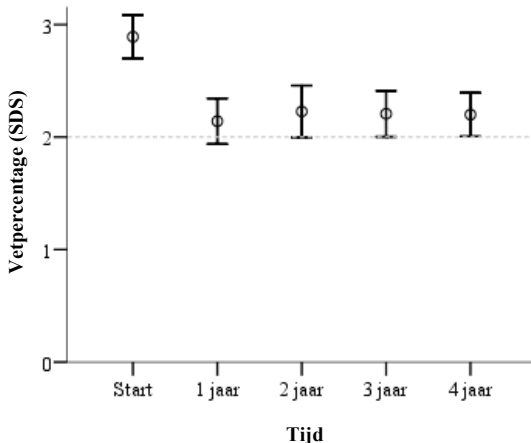
7. Lange-termijn effecten en veiligheid van groeihormoonbehandeling

Eén van de belangrijkste effecten van GH-behandeling bij kinderen met PWS is de verbetering van de lichaamssamenstelling. Onderzoek heeft uitgewezen dat korte-termijn GH-behandeling een verbetering geeft van de lichaamssamenstelling. GH zorgde daarbij voor een afname van de vetmassa en een stabilisatie van de spiermassa, terwijl de spiermassa in onbehandelde kinderen met PWS daalde. Verder zorgt korte-termijn GH-behandeling voor sneller groei. Lange-termijn effecten van GH-behandeling waren nog nooit bestudeerd in een grote groep kinderen met PWS. Om de lang-termijn effecten en veiligheid van GH-behandeling te onderzoeken hebben wij de 4-jaarsgegevens van 55 groeihormoonbehandelde kinderen met PWS geanalyseerd.

7.1 Lichaamssamenstelling

Vetpercentage

Het percentage lichaamsvet wordt gezien als normaal als de standaarddeviatie score (SDS) tussen de -2 en 2 is. Dat betekent in Figuur 13 dat het vetpercentage het liefst onder de gestippelde lijn zou moeten zijn. Bij start van de GH-behandeling is dit zeker niet het geval. Kinderen met PWS hebben dus een verhoogd vetpercentage. Tijdens het eerste jaar van de groeihormoonbehandeling daalt het vetpercentage aanzienlijk. Dit effect blijft gehandhaafd gedurende de jaren daarna. Na 4 jaar GH-behandeling is het vetpercentage dus aanzienlijk lager dan bij start van de behandeling. Dit is weergegeven in Figuur 13. Het vetpercentage wordt dus beter, maar normaliseert niet volledig (komt niet onder de stippellijn).



Figuur 13. Het vetpercentage tijdens 4 jaar GH-behandeling.

Spiermassa

De spiermassa wordt gezien als normaal als de SD-score tussen de -2 en 2 ligt. Dat betekent dat de spiermassa in Figuur 14 het liefst boven de stippellijn zou moeten liggen. Figuur 14 laat zien dat de spiermassa in het eerste jaar van de GH-behandeling verbetert. Daarna daalt de spiermassa weer om op het niveau te komen van voor de start van de GH-behandeling. Na 4 jaar GH-behandeling blijft het verschil in spiermassa vergeleken met leeftijdsgenootjes dus hetzelfde als vóór de start van de GH-behandeling. Dit is een gunstig resultaat, aangezien bekend is dat kinderen zonder GH-behandeling een continue daling van de spiermassa ten opzichte van leeftijdsgenootjes laten zien.

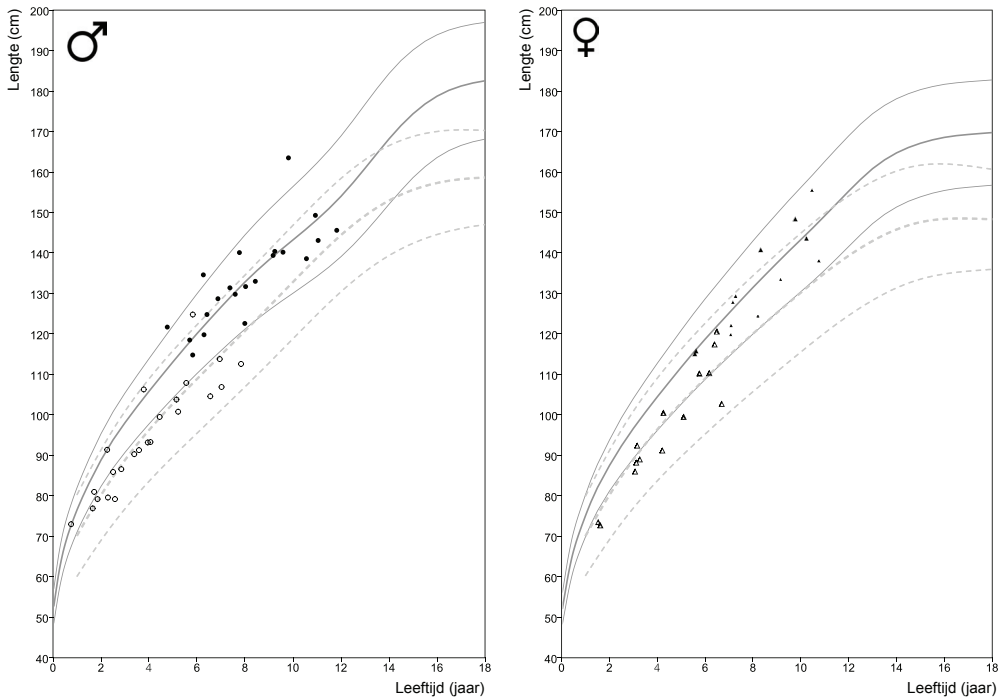
7.3 Insuline-achtige groeifactoren, bloeddruk en suiker-, insuline- en vetspiegels

GH-behandeling zorgt voor een toename van de insuline-achtige groeifactor type I (IGF-I) in het bloed. Zowel GH zelf als IGF-I hebben een effect op het lichaam. In onze studie zagen wij tijdens GH-behandeling een sterke toename van de IGF-I in het bloed. Dit leidt tot gunstige effecten op o.a. de lengte en lichaamssamenstelling. Het is verstandig om jaarlijks bloed te prikken en de IGF-I spiegels te meten. Vier kinderen hadden een zeer grote versnelling van de lengtegroei samen met te hoge IGF-I spiegels. Bij deze kinderen hebben wij de GH-dosis iets verlaagd. Met deze kinderen gaat het nog steeds erg goed. GH-behandeling had geen nadelige effecten op de bloeddruk, de suiker- en insulinespiegels en op het gehalte van totaal cholesterol en HDL-cholesterol in het bloed. GH-behandeling had een gunstig effect op het gehalte LDL-cholesterol in het bloed.

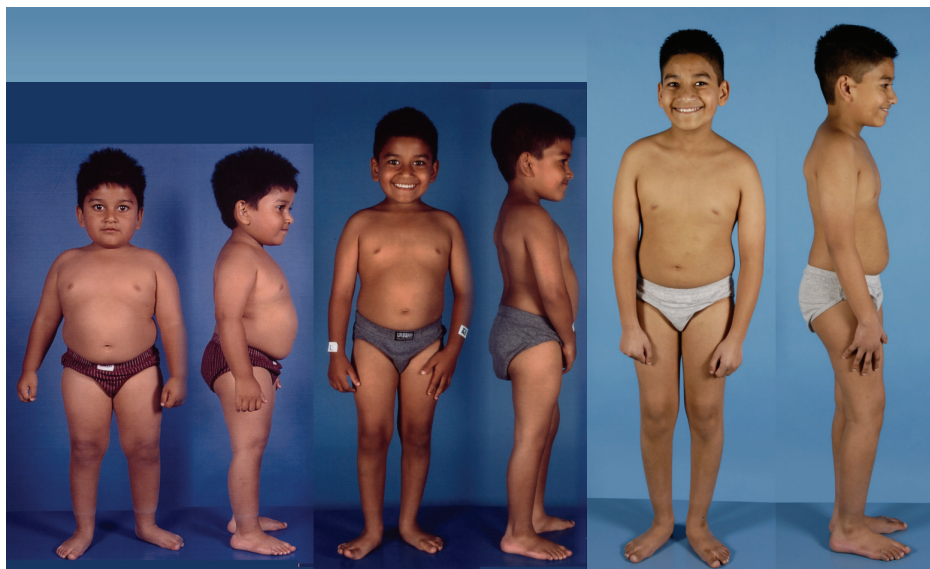
7.4 Conclusies onderzoek naar effecten en veiligheid van 4 jaar GH-behandeling

De conclusies van ons onderzoek naar de effecten en de veiligheid van lange-termijn GH-behandeling van kinderen met PWS zijn:

- GH-behandeling normaliseert de lengte, tenzij pas op latere leeftijd wordt gestart;
- GH-behandeling verbetert de lichaamssamenstelling door verlaging van het vetpercentage en stabilisering van de spiermassa;
- GH-behandeling verbetert de hoofdomtrek, de lengte van de handen en voeten en de spanwijdte;
- GH-behandeling verhoogt de IGF-I spiegels in het bloed. Jaarlijkse meting van de groeifactoren in het bloed is belangrijk;
- GH-behandeling heeft geen nadelige effecten op de bloeddruk, de suiker- en insulinespiegels en op het gehalte van totaal cholesterol en HDL-cholesterol in het bloed;
- GH-behandeling heeft een gunstig effect op de spiegels van LDL-cholesterol in het bloed;
- Ook op lange-termijn (4 jaar) is GH-behandeling een effectieve en veilige therapie voor kinderen met PWS.



Figuur 15. Lengtes bij start (open) en na 4 jaar GH-behandeling (dicht). De stippellijn is de PWS groeicurve. De doorgetrokken lijn is de Nederlandse groeicurve voor kinderen zonder PWS.



Figuur 16. Veranderingen tijdens GH-behandeling.

Boven: links, zonder GH-behandeling (3 jaar); midden, na 1 jaar GH-behandeling (5 jaar); rechts, na 5½ jaar GH-behandeling (9½ jaar).

Onder: links, zonder GH-behandeling (6 weken); midden, zonder GH-behandeling (10 maanden); rechts, na 1½ jaar GH-behandeling (3 jaar).

Foto's zijn afgebeeld met toestemming van de ouders en kinderen.

7.3 Insuline-achtige groeifactoren, bloeddruk en suiker-, insuline- en vetspiegels

GH-behandeling zorgt voor een toename van de insuline-achtige groeifactor type I (IGF-I) in het bloed. Zowel GH zelf als IGF-I hebben een effect op het lichaam. In onze studie zagen wij tijdens GH-behandeling een sterke toename van de IGF-I in het bloed. Dit leidt tot gunstige effecten op o.a. de lengte en lichaamssamenstelling. Het is verstandig om jaarlijks bloed te prikken en de IGF-I spiegels te meten. Vier kinderen hadden een zeer grote versnelling van de lengtegroei samen met te hoge IGF-I spiegels. Bij deze kinderen hebben wij de GH-dosis iets verlaagd. Met deze kinderen gaat het nog steeds erg goed. GH-behandeling had geen nadelige effecten op de bloeddruk, de suiker- en insulinespiegels en op het gehalte van totaal cholesterol en HDL-cholesterol in het bloed. GH-behandeling had een gunstig effect op het gehalte LDL-cholesterol in het bloed.

7.4 Conclusies onderzoek naar effecten en veiligheid van 4 jaar GH-behandeling

De conclusies van ons onderzoek naar de effecten en de veiligheid van lange-termijn GH-behandeling van kinderen met PWS zijn:

- GH-behandeling normaliseert de lengte, tenzij pas op latere leeftijd wordt gestart;
- GH-behandeling verbetert de lichaamssamenstelling door verlaging van het vetpercentage en stabilisering van de spiermassa;
- GH-behandeling verbetert de hoofdomtrek, de lengte van de handen en voeten en de spanwijdte;
- GH-behandeling verhoogt de IGF-I spiegels in het bloed. Jaarlijkse meting van de groeifactoren in het bloed is belangrijk;
- GH-behandeling heeft geen nadelige effecten op de bloeddruk, de suiker- en insulinespiegels en op het gehalte van totaal cholesterol en HDL-cholesterol in het bloed;
- GH-behandeling heeft een gunstig effect op de spiegels van LDL-cholesterol in het bloed;
- Ook op lange-termijn (4 jaar) is GH-behandeling een effectieve en veilige therapie voor kinderen met PWS.



Groeihormoon

Ik ben sterk geworden van de groeihormonen
Ik ben blij met de prikken
Want ik ben heel erg gegroeid door de groeihormonen
Ik haat prader willi
Want dat vind ik niet leuk dat ik prader willi heb
Ik wil net zo zijn als mijn zus
Want mijn zus wordt niet dik
Ik wel, dat is niet eerlijk
Want mijn zus eet veel
Jullie mogen het weten
Dat vind ik niet leuk
Mijn zus eet heel veel en ze wordt niet dik
daarom vind ik het niet leuk dat ik Prader-Willi heb
Tessa dat is mijn zus
Mijn zus eet chocola, snoep, noten en nog veel meer
Als ik te veel snoep word ik dik en mijn zus niet
Ik zit op een speciale school in Hilversum
Omdat ik niet goed ben met leren
Dat kan mijn zus wel erg goed, leren
Dat vind ik niet leuk dat ik een handicap heb
Want mijn zus heeft geen handicap en is een normaal kind
Zo wil ik ook zijn, een normaal kind
Ik heb het een klein beetje Prader-Willi
Want mijn moeder hoeft niet de kasten waar eten in zit op slot te doen
Want ik pak het niet stiekem uit de kast
Daarom hoeft mijn moeder niet zo boos te doen
Ik vraag het netjes aan mijn moeder of ik drinken en eten mag pakken
Ik ben een heel verstandig kind
Met Prader-Willi
Ik schep een keer op bij het avondeten en
Daarna eet ik nog een toetje
Daarna merk ik dat mijn buik vol is
En dan eet ik niet meer
's Ochtends een boterham en een kop thee
's Ochtends op school eet ik een koekje en een pakje drinken
's Middags twee boterhammen en een pakje drinken
En als ik uit school kom
Neem ik een koekje en een beker drinken
Eind van de middag eet ik een bakje fruit
Na het avondeten eet ik een koekje en een kopje thee

Groetjes van Milou

Regels van een kind met Prader-Willi syndroom

1. Geef me alstublieft geen eten dat ik niet mag hebben en laat het ook niet ergens liggen, zodat ik in de verleiding kan komen om het te pakken. Daardoor krijg ik het gevoel dat ik faal en dat kan ik niet goed hebben.
2. Wees streng voor me, want dat geeft me een gevoel van veiligheid.
3. Houd van me, ook al ben ik soms niet aardig tegen je.
4. Wees consequent. Ik kan niet goed tegen veranderingen.
5. Probeer eerlijk tegen me te zijn, ook al ben ik zelf niet altijd eerlijk.
6. Ik ben veeleisend; respecteer mijn vragen, maar geef niet toe als dat niet goed voor me is.
7. Prijs me als ik mijn werk goed doe.
8. Ik denk altijd aan eten; geef me voldoende tijd om er over te praten.
9. Wanneer jij een fout hebt gemaakt, geef dat dan toe. Het is voor mij prettig te merken dat ik niet de enige ben die fouten maakt.
10. Vertel me dat ik mooi of knap ben. Dat hoor ik maar zo zelden.
11. Doe geen beloften die je niet na kunt komen!
12. Probeer de woorden "nee" of "kan niet" te vermijden; dat klinkt zo definitief. Geef me liever de mogelijkheid om een keuze te maken.
13. Ik ben soms ruzieachtig. Argumenteer niet met me. Dat maakt dat ik meer tijd nodig heb om af te koelen.
14. Probeer me te begrijpen en wees een vriend of vriendin voor me.
15. Heb ik een goede dag, dan kan ik geestig zijn, lief en gevoelig.
16. Laat me per dag leven, zodat ik de volgende dag opnieuw aan kan.
17. Bedankt dat je het met me wil proberen. Ik zal proberen mijn best te doen!

Met dank aan Nina!

Betrokkenen bij het onderzoek

De volgende artsen en medewerkers zijn de afgelopen jaren betrokken geweest bij de onderzoeken die in dit boekje beschreven staan:

Coördinatie

Stichting Kind en Groei, Rotterdam
Prader-Willi team

Prof.dr. A.C.S. Hokken-Koelega, tevens directeur
Drs. R.F.A. de Lind van Wijngaarden, promovendus
Drs. E.P.C. Siemensma, promovendus en studiecoördinator
Mw. P.M.C.C. van Eekelen, research-verpleegkundige
Drs. A. Costerus, psycholoog

Deelnemende ziekenhuizen

ErasmusMC / Sophia Kinderziekenhuis,
Rotterdam

UMC St. Radboud, Nijmegen
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

VUMC, Amsterdam
St. Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
St. Jansdal Ziekenhuis, Harderwijk
Diaconessenhuis, Leiden
UMCG / Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen
Haga Ziekenhuizen / Juliana Kinderziekenhuis,
Den Haag
St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht

Medisch Spectrum Twente, Enschede
AMC, Amsterdam
Isala Klinieken, Zwolle
Ijsselmeerziekenhuizen, Lelystad
LUMC, Leiden

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
Medical Centrum Leeuwarden, Leeuwarden
Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn

Drs. R.F.A. de Lind van Wijngaarden
Drs. E.P.C. Siemensma
Mw. P.M.C.C. van Eekelen
Drs. A. Costerus
Drs. G.C.B. Bindels – de Heus
Prof.dr. S.L.S. Drop
Prof.dr. A.C.S. Hokken-Koelega
Dr. B.J. Otten
Dr. P.E. Jira
Dr. E.G.A.H. van Mil
Dr. J. Rotteveel
Dr. R.J.H. Odink
Drs. M. van Leeuwen
Drs. D.A.J.P. Haring
Dr. G. Bocca,
Dr. E.C.A.M. Houdijk

Drs. J.J.G. Hoorweg-Nijman
Drs. H. van Wieringen
Drs. R.C.F.M. Vreuls
Dr. A.S.P. van Trotsenburg
Dr. E.J. Schroor
Drs. J.W. Pilon
Dr. D. Mul
Prof.dr. J.M. Wit
Dr. C. Westerlaken
Drs. E. van Pinxteren-Nagler
Drs. L. Lunshof

Kinderorthopedie

ErasmusMC / Sophia Kinderziekenhuis,
Rotterdam

Dr. L.W.L. de Klerk

Intensive Care Kindergeneeskunde

ErasmusMC / Sophia Kinderziekenhuis,
Rotterdam

Dr. K.F.M. Joosten

Laboratoriumbepalingen

ErasmusMC, Rotterdam
UMCU, Utrecht
Laboratorium, Spijkenisse
UMC St. Radboud, Nijmegen

Prof.dr. F.H. de Jong
Prof.dr. J. van Doorn
Dr. W.H. Hackeng
Prof.dr. C.G.J. Sweep

DXA-scans

ErasmusMC, Rotterdam

Drs. J.P. Sluimer
Dhr. E.F.I. Thomasa

**Slaapcentrum**

SEIN, Zwolle

Dr. A.W. de Weerd
Mw. R.A.S. van den Bossche

Kinderfysiotherapie

UMC St. Radboud, Nijmegen

Mw. L. Reus
Dr. M.W.G. Nijhuis – van den Sanden

Orthopedagogiek en dieet

De Hondsborg, Oisterwijk

Drs. S. Rasenberg
Mw. J. Veen

Dankwoord

Naast alle betrokkenen bij de verschillende onderdelen van de studie wil ik alle kinderen en ouders heel hartelijk bedanken voor hun enthousiaste deelname. Zonder jullie inzet en toewijding zou geen van de onderzoeken mogelijk zijn geweest.

In het bijzonder wil ik Zameer, Danny en hun ouders hartelijk bedanken voor hun toestemming om hun foto's te gebruiken.



Stichting Kind en Groei
Westzeedijk 106
3016 AH Rotterdam
info@kindengroei.nl
www.kindengroei.nl

T: 010-22 515 33
F: 010-22 501 33



Druk: Hoogeveen & Klaver, Uithoorn



