

# **GROEIHORMOONBEHANDELING VAN KINDEREN MET HET PRADER-WILLI SYNDROOM**

**RICHTLIJN** opgesteld door de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, bedoeld voor kinderarts-endocrinologen

**Vastgesteld** 14-12-2012

## INLEIDING

Het doel van de groeihormoonbehandeling van kinderen met het Prader-Willi syndroom (PWS) is het verbeteren van de lichaamssamenstelling, waarbij er een toename zal zijn van de spiermassa en een afname van het lichaamsvetpercentage<sup>1,2</sup>. Het vroegtijdig starten van groeihormoonbehandeling in combinatie met fysiotherapie resulteert in een verbetering van zowel de motorische als mentale ontwikkeling en de cognitie<sup>3,4</sup>.

Voor algemene informatie over groeihormoonbehandeling wordt verwezen naar de richtlijn *Groeihormoonbehandeling kinderen in Nederland*.

## INDICATIE

Om te mogen starten met groeihormoonbehandeling, moet worden voldaan aan de volgende voorwaarden<sup>5</sup>:

- 1 De diagnose PWS is gesteld met behulp van genetisch onderzoek. Het onderliggend genetisch defect ligt op chromosoom 15q11-13
  - 2 BMI onder de +3 SDS
  3. Ernstige slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen zijn uitgesloten middels een polysomnografie-onderzoek
  4. Bij een scoliose van >15° heeft evaluatie door een orthopedisch chirurg plaatsgevonden
- Groeihormoonsecretie (spontaan of gestimuleerd) is géén criterium voor wel/niet starten met behandeling en hoeft daarom niet getest te worden. Er is nog geen consensus over op welke leeftijd het beste gestart kan worden. Momenteel gebeurt dit in Nederland vanaf de leeftijd van 6 maanden.

## GROEIHORMOONBEHANDELING

Groeihormoonbehandeling met een dosis van 1.0 mg/m<sup>2</sup> per dag (0.033 mg/kg/dag), toegediend via subcutane injecties 's avonds voor het slapen. Starten met een lagere dosis (50%) en geleidelijk in 4 weken verhogen tot de aanbevolen dosering aangezien kinderen met PWS anders na de start vocht kunnen vasthouden; met een opklimmende dosering wordt dit niet gezien.

## FOLLOW-UP

Zoals gebruikelijk bij alle kinderen die worden behandeld met groeihormoon zullen ook de kinderen met PWS bij de start en vervolgens elke 3 à 4 maanden op de polikliniek worden gecontroleerd waarbij minimaal het volgende zal worden verricht.

### Elke 3 à 4 maanden

- Anamnese
- Lichamelijk onderzoek met controle van de spuitplaatsen
- Lengtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerde Harpenden stadiometer)
- Gewichtsmeting (m.b.v. een gestandaardiseerde weegschaal)
- Beoordeling puberteitsstadium (volgens Tanner score)
- Bloeddrukmeting

### Plus elke 12 maanden

- IGF-I, schildklierfunctie. Bepaling van nuchter glucose, insuline en lipiden vanaf de leeftijd van 10 jaar (plus eventueel LH, FSH en oestradiol of testosteron)
- Wervelkolomfoto ter beoordeling van scoliose, vanaf de leeftijd van 10 jaar

### Op indicatie of elke 2 à 3 jaar

- Handfoto ter beoordeling van de botrijping

## Staken van groeihormoonbehandeling

In principe wordt de groeihormoonbehandeling gecontinueerd totdat de lengtegroei voltooid is. Hierbij is de groeisnelheid gemeten over de laatste 6 maanden kleiner dan 1 centimeter per half jaar.

## PUNTEN VAN AANDACHT

### Puberteitsinductie

De puberteit bij kinderen met PWS begint over het algemeen spontaan, maar is meestal vertraagd of onvolledig<sup>6,7,8</sup>. Substitutie van geslachtshormonen is controversieel bij (jong)volwassenen met PWS gezien de mogelijk negatieve gevolgen. De nadelen dienen afgezet te worden tegen het bewezen gunstige effect van geslachtshormonen op de botdichtheid bij volwassenen met PWS. Voor het starten van de substitutie van geslachtshormonen is het raadzaam om een dexamethason-scan te verrichten, om zo de uitgangssituatie van de botdichtheid te bepalen.

### Meisjes

Vanaf 13 jaar jaarlijks LH, FSH en oestradiol bepalen.

- Start substitutie indien één van onderstaande
  - Oestradiol laag én bij 13 jaar geen borstontwikkeling
  - Als de puberteit niet vordert (langer dan 1 jaar hetzelfde M-Tannerstadium)
  - Primaire amenorroe op de leeftijd van 16 jaar
- Inductie met lage dosis oestrogenen
  - Startdosis 17 beta-oestradiol 5 microgram/kg/dag (overeenkomend met ethinyloestradiol 0,05 microgram/kg/dag)
  - Toename van ethinyloestradiol met 0,05 microgram/kg/dag per half jaar

### Jongens

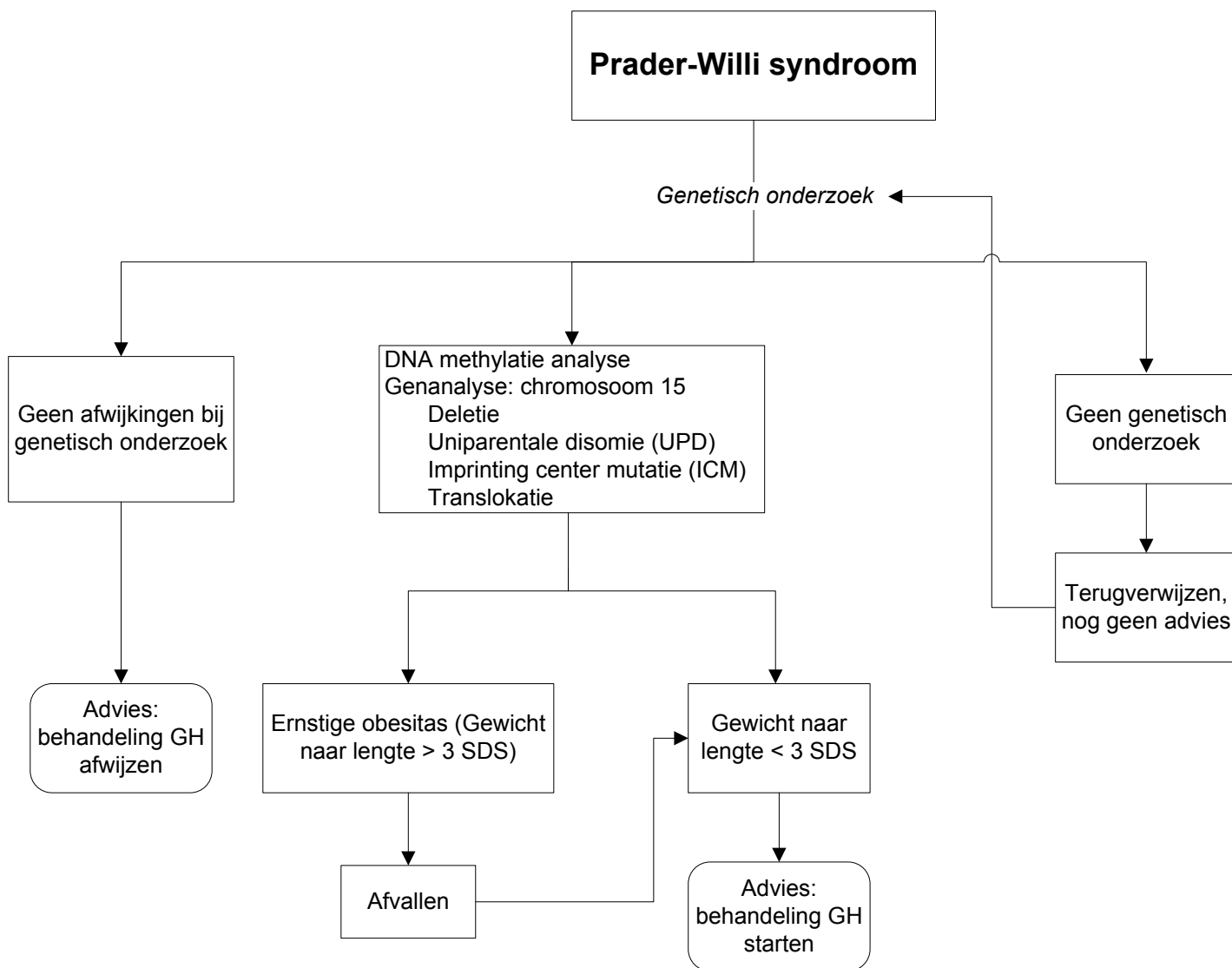
- Vanaf 14 jaar jaarlijks LH, FSH en testosteron bepalen.
- Start substitutie indien lage testosteronwaarden voor de leeftijd
- Meerdere opties
  - Oraal (bv Andriol)  
Startdosis 1 dd 40 mg  
Langzame toename met 40 mg per half jaar  
Dosering hoger dan 1 dd 120 mg minder geschikt
  - Intramusculaire injecties (bv Sustanon)  
Startdosis 50 mg/4 weken  
Langzame toename per half jaar tot maximaal 250 mg/3 weken

### Centrale bijnierschorsinsufficiëntie

Stressgerelateerde centrale bijnierinsufficiëntie (CAI) wordt frequent gezien bij kinderen met PWS, gebaseerd op studieresultaten heeft 60% onvoldoende ophoping van ACTH en cortisol tijdens stress<sup>9</sup>. Geadviseerd wordt om alle kinderen met PWS glucocorticoiden volgens een stressschema toe te dienen bij operatieve ingrepen. Ook in het geval van ernstige lichamelijke of psychische stress dienen glucocorticoiden volgens een stressschema gegeven te worden, tenzij CAI in de afgelopen 2 jaar is uitgesloten door middel van een metyrapontest.

Het is op dit moment nog onduidelijk met welke frequentie een metyrapontest herhaald dient te worden.

## BESLISBOOM AANVRAAG GH-BEHANDELING PWS



## REFERENTIES

1. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Sep 2008;69(3):443-451.
2. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2009;94(11):4205-4215.
3. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jun 2008;68(6):919-925.
4. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, et al. Beneficial Effects of Growth Hormone Treatment on Cognition in Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Controlled Trial and Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 16 2012.
5. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Nov 2008;93(11):4183-4197.
6. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Pubarche and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in Children with Prader-Willi Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jan 20 2011.
7. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2012;97(3):E452-459.
8. Siemensma EP, van Alfen-van der Velden, A.A.E.M., Otten, B.J., Laven, J.S.E., Hokken-Koelega, A.C.S. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: A longitudinal study. *JCEM*, in press. 2012.
9. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2008;93(5):1649-1654.