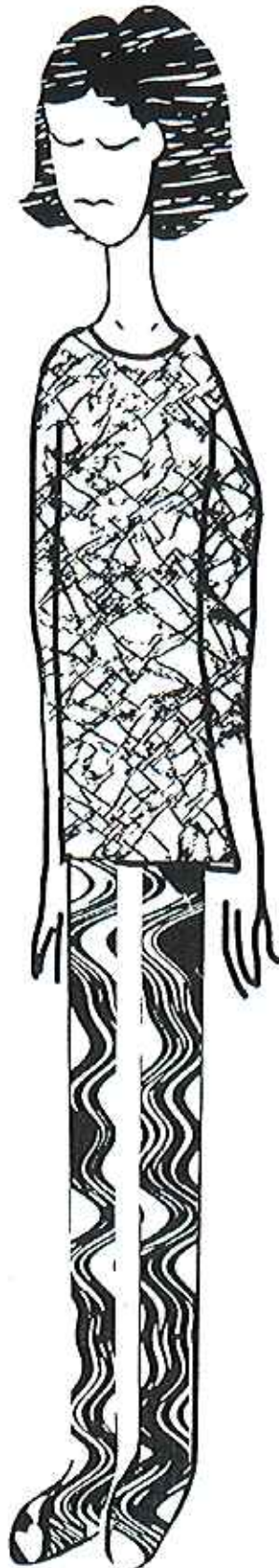


RUG



Ψ \bar{E} t' $\&$ N_2
 $\$$ \odot \mathcal{H} Δ $\%$ Σ
 ω \perp \mathfrak{N} $[k]$ \ddot{e} \angle \S

Groeiremming bij lange meisjes

Leander Wemmenhove
Najaar 2000

Hoewel ik altijd op mijn hoede ben voor hele grote mensen, moet ik toegeven dat zij over het algemeen net zulke mensen zijn als andere.

(Michel de Montaigne, Frans filosoof, 1533-1592)

Illustratie voorkant: Marit Van Vliet

Inhoudsopgave

Voorwoord	5
Samenvatting	6
Summary	7
1. Opdrachtgever en doel onderzoek	
1.1 Opdrachtgever	8
1.2 Doel van het onderzoek	8
1.3 Vraagstellingen	9
1.4 Methodologie	9
2. Inleiding	
2.1 Groei	14
2.1.1 Groei algemeen	14
2.1.2 Prenatale groei	14
2.1.3 Postnatale groei	14
2.1.4 IGF, IGF-bindende eiwitten en IGF-receptoren	15
2.1.5 Overige factoren	16
2.1.6 Puberteit	16
3. DES	
3.1 DES algemeen	17
3.2 DES: De gevolgen	17
4. Resultaten literatuurstudie	
4.1 Groeistoornissen	21
4.1.1 Algemeen	21
4.1.2 Familiare grote gestalte	21
4.1.3 Diagnostiek	21
4.1.4 De behandeling van familiare grote gestalte	23
4.1.5 Redenen voor groeiremmende therapie familiare grote gestalte	24
4.1.6 Effectiviteit van de oestrogeenbehandeling	25
4.2 De bijwerkingen van oestrogenen	25
4.2.1 Bijwerkingen van oestrogenen bij de behandeling van 'Tall Girls'	25
4.2.2 Bijwerkingen van orale anticonceptiva (OAC)	28
4.2.3 OAC-gebruik en de kans op endometrium-carcinoom, ovariële cystes, uterine fibroïden en mammacarcinoom	28
4.2.4 OAC-gebruik en de kans op endometriose	29
4.3 Oestrogeen-gebruik bij groeiremming van 'tall girls' door de jaren heen	30
4.3.1 Verenigde Staten vlak na de oorlog	30
4.3.2 Verenigde Staten en Europa	30

4.3.3 Australië	32
4.3.4. Nederland	33
5. Resultaten van interviews & briefwisselingen	
5.1 Het perspectief van de kinderarts	34
5.1.1 Is er in Nederland DES gebruikt bij de behandeling van lange meisjes?	34
5.1.2 Het gehanteerde behandelingschema in Nederland	34
5.1.3 Het aantal behandelde lange meisjes ('tall girls') in Nederland	35
5.1.4 De meningen omtrent de behandeling	35
5.2 Het perspectief van de farmaceutische industrie (schriftelijke informatie)	36
5.3 Het perspectief van de apotheker (interviews)	37
5.4 Het perspectief van de patiënt	38
5.5 Het perspectief van de ouder(s)	38
6. Discussie & Conclusies	
6.1 Algemeen	40
6.2 DES en groeiremming	40
6.3 Het gehanteerde behandelingschema in Nederland	40
6.4 Het aantal behandelde lange meisjes ('tall girls') in Nederland	41
6.5 De meningen omtrent de behandeling	42
6.6 Bijwerkingen (op de lange termijn)	43
7. Literatuur	45

Bijlage 1: Het mechanisme achter de carcinogene bijwerkingen van DES

Bijlage 2: Correspondentie

Bijlage 3: Interviews

Voorwoord

Dit verslag is geschreven als afsluiting van mijn afstudeeronderzoek van de afdeling Sociale Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen (RuG). Het onderzoek heeft plaatsgevonden in de periode van 13 maart – 23 juni 2000 en 4-15 september 2000. De centrale onderzoeksvraag is afkomstig van het DES-Aktie en – Informatiecentrum in Utrecht.

Ik wil graag de volgende mensen bedanken voor hun belangrijke bijdrage aan dit onderzoek. De vrouwen (patiënten en moeders) die ik heb geïnterviewd om de kant van de patiënt te belichten. Het DES-Aktie en –Informatiecentrum, Klub Lange Mensen (KLM) en The Tall Girls Inc. (Australië) voor het beschikbaar stellen van literatuur. De doktoren dr. Van Gool, dr. Rouwé, dr. Stoelinga en dr. Drop voor het beschikbaar stellen van hun tijd voor het beantwoorden van mijn vragen.

Tenslotte wil ik Evelyn Schaafsma (Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen) en Lolkje de Jong - van den Berg bedanken voor hun begeleiding tijdens dit onderzoek, vooral op momenten dat ik even vast zat.

Leander Wemmenhove
Groningen, september 2000

Samenvatting

Vanaf 1959 tot halverwege de jaren '70, zijn in Australië lange meisjes met DES behandeld om hun groei te remmen. Een deel van deze vrouwen heeft, samen met vrouwen die behandeld zijn met ethinylestradiol voor dezelfde indicatie, een organisatie (Tall Girls Inc.) opgericht om het onderzoek naar de behandeling en haar effecten te bestuderen. Naar aanleiding van berichten uit Australië, besloot het DES Centrum om de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen in te schakelen om erachter te komen of er in Nederland bij de behandeling van grote gestalte ook gebruik is gemaakt van diethylstilbestrol (DES).

De centrale vraag van het onderzoek werd dan ook *'Is er in Nederland DES gebruikt bij de behandeling van 'tall girls'?'.* Om een antwoord op deze vraag te krijgen werd er een literatuur- en een praktisch onderzoek verricht. Het literatuuronderzoek bestond uit het bestuderen van alle relevante literatuur (binnenlandse en buitenlandse) die er over dit onderwerp is gepubliceerd. Het praktisch onderzoek bestond uit het interviewen van kinderartsen (kinderendocrinologen). Naast de vraag of DES gebruikt is bij deze behandeling, heeft het onderzoek zich ook gericht op de behandeling in het algemeen, de meningen van de artsen, de meningen van de patiënten en ouder(s), de mogelijke lange termijn-effecten van de behandeling en opzetten van een vervolgonderzoek.

Vanaf 1968 worden lange meisjes in Nederland behandeld met hoge doses oestrogenen (ethinylestradiol). Aanvankelijk maakte men gebruik van Premarin (geconjugeerde oestrogenen) in een dosering van 200 of 300 µg in combinatie met Provera (medroxyprogesteronacetaat, 5 of 10 mg per dag) gedurende de eerste 12-14 dagen van de kalendermaand. Later werd er gebruik gemaakt van het middel Lynoral, waarbij de dosering in de loop de jaren werd verlaagd tot 100 of 200 µg, in verband met de bijwerkingen.

De belangrijkste conclusie van het onderzoek is het feit dat er in Nederland nooit DES is gebruikt voor deze indicatie. Artsen zagen in dat DES geen voordelen bood boven ethinylestradiol (EE). Bovendien had DES als nadeel dat er na gebruik veelvuldig sterke pigmentatie van de areola (tepels) en de mammae (borsten) optrad. In dit onderzoek kunnen geen uitspraken gedaan worden over het aantal meisjes dat per jaar wordt behandeld voor grote gestalte. Een belangrijke reden hiervoor was dat oestrogenen niet geregistreerd staan voor deze indicatie ('off-label' gebruik).

Dit onderzoek heeft een aantal nieuwe vragen opgeleverd. Zo dient er meer onderzoek verricht te worden naar de mogelijkheid om somatostatine-analogen te gebruiken bij de behandeling van grote gestalte. Tevens dient er meer onderzoek besteed te worden aan de rol van de moeder en van de psychologische factoren die een aandeel hebben in het besluit om wel of niet te behandelen. Een vervolgonderzoek naar de lange termijn-effecten van een oestrogeenbehandeling zijn gewenst. Het Australische onderzoeksmodel kan hierbij als leidraad genomen worden. Tenslotte verdient de (mogelijke) rol van oestrogenen in het algemeen in het ontstaan van endometriose en mamma-carcinoom (borstkanker) verdere aandacht.

Summary

In Australia tall girls have been treated with diethylstilbestrol (DES) from 1959 till the mid 70s to limit their growth. These girls have, together with girls who have been treated with ethinylestradiol (EE) for the same indication, established an organisation (Tall Girls Inc.) with the goal to evaluate the research on treatment and effects of DES and EE. For similar evaluation, the Dutch DES Centre has called upon the Science Shop for Medicines to investigate if DES has been used in the Netherlands in the growth stunt treatment.

The main question in this research is *'Has DES been used in the growth stunt treatment in the Netherlands?'* A review of the literature and a field study have been executed. The literature research consisted of all relevant published papers (national and international). The field study consisted of interviews with paediatric endocrinologists. The research was put into perspective by tracing the global picture of the treatment, paediatrician's opinions, opinions of patients and parents, the possible long term effects of the treatment and suggestions for new research.

Since 1968 Dutch tall girls are treated with high dose estrogens (EE). In the beginning they used Premarin (conjugated estrogens) in a dose of 200 or 300 µg in combination with Provera (medroxyprogesteroneacetate, 5 or 10 mg a day) during the first 12-14 days of the month. Later on Lynoral (EE) was used in a reduced dose of 100 or 200 µg to avoid side effects.

The main conclusion of this research is that DES has never been used for this indication in the Netherlands. Comparing the pros and cons the paediatricians have chosen to use EE for the growth stunt treatment because of the fact DES had no advantages compared to EE. Above that DES had the disadvantage of pigmentation of the areola and mammae that often occurred after usage.

Nothing can be said about the amount of women who are treated yearly for their tall stature. This is due to the 'off-label' drug use for this indication.

We could also conclude that more attention should be paid to the possible usage of somatostatin-analogues in the treatment of tall stature. More attention should be paid to the role of psychosocial factors and the mother's role who contribute to the decision to treat or not to treat. New research to the long-term effects of estrogen treatment should be conducted. The Australian research-model can be used as a guideline. Finally the possible role of estrogens in the development of endometriosis and mamma carcinoma should be investigated.

1. Opdrachtgever en doel van het onderzoek

1.1 De opdrachtgever

De DES-Aktiegroep in 1981 opgericht door een aantal DES-moeders en -dochters. Ze waren met elkaar in contact gekomen door een ingezonden brief in een landelijk dagblad door één van hen. De aanleiding van deze brief was de publiciteit rond de hormoonschandalen in de vee-industrie en de mogelijke gevolgen voor de volksgezondheid. Hoewel het DES-hormoon regelmatig in dit verband werd genoemd, was er geen aandacht van de pers voor het feit dat dit hormoon jarenlang aan zwangere vrouwen was voorgeschreven, en dat terwijl in 1971 het verband was ontdekt tussen vaginakanker bij jonge meisjes en het DES-gebruik van hun moeders tijdens zwangerschap. Alle vrouwen die reageerden op de ingezonden brief waren er zelf achter gekomen, dat ze DES-moeder of -dochter waren en geen van allen gehoor had gevonden bij hun artsen. In mei 1981 kwamen ze bij elkaar in het Vrouwen Gezondheids Centrum in Utrecht, waarbij ze informatie aan elkaar uitwisselden. Al snel groeide het besef dat er grote behoefte was aan informatie en dat er veel meer DES-betrokkenen in Nederland aanwezig waren. De groep besloot DES-betrokkenen op te sporen, informatie te verstrekken aan het publiek en artsen en de overheid te wijzen op haar verantwoordelijkheid ten aanzien van DES-betrokkenen. Een interview in Vrij Nederland met de DES-Aktiegroep was het startsein voor omvangrijke publiciteit over de gevolgen van het DES-hormoon. Het gevolg was een regen van reacties.

De doelstellingen van het DES Centrum is: opsporing en, indien nodig, opvang van DES-betrokkenen, het geven van informatie aan zowel betrokkenen als artsen en instanties, het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek, en het behartigen van juridische belangen. De DES-Aktiegroep wil het DES-probleem onder de aandacht brengen van een groter publiek om op deze wijze het DES-probleem een waarschuwing te laten zijn voor medicijngebruik in het algemeen en in de zwangerschap in het bijzonder.

1.2 Doel van het onderzoek

Dit onderzoek werd verricht naar aanleiding van een vraag van het DES Actie- en Informatiecentrum over het mogelijk gebruik van DES in de behandeling van grote gestalte bij meisjes. Het DES Actie- en Informatiecentrum werd gealarmeerd over dit mogelijke gebruik bij deze indicatie door de Tall Girls Inc. uit Australië. Tussen laat jaren '50 tot midden jaren '80 werden pre-puberale en volwassen meisjes, die als extreem lang werden gediagnosticeerd, behandeld met DES (tot midden jaren '70) en later met ethinylestradiol. Een deel van deze vrouwen hebben een organisatie opgericht om het onderzoek naar de behandeling en haar effecten te bestuderen.

Het doel was dan ook om uit te zoeken of DES in Nederland ook is gebruikt bij de behandeling van grote gestalte bij meisjes, en indien dit het geval was geweest om hoeveel meisjes dit dan zou zijn gegaan en wat de gevolgen zouden kunnen zijn.

1.3 Vraagstellingen

Het onderzoek werd aan de hand van de gelezen theorie en als het gevolg van nieuw verkregen inzichten nader gespecificeerd in een aantal vraagstellingen.

- 1) *Hoe, waar, door wie en waarmee werden en worden jonge meisjes behandeld voor hun grote gestalte?*
 - Vanaf welk jaar is men exact begonnen met hormoonbehandeling bij meisjes om grote gestalte te voorkomen?
 - Hoeveel meisjes worden jaarlijks in Nederland behandeld voor te grote gestalte?
 - Hoe zag en ziet de behandeling er in de praktijk uit? Bestond er een protocol voor de behandeling?
 - Worden er ook 'tall girls' behandeld in perifere ziekenhuizen? En zo ja, is deze behandeling van wezenlijk verschil van die van de academische centra?
 - Wat zijn de gevaren van de behandeling op lange termijn (>10 jr)?
- 2) *Hoe kijken de betrokkenen aan tegen de behandeling?*
 - Hoe kijken de behandelend kinderartsen zelf tegen deze behandeling aan? En is dit in de loop der jaren ook veranderd?
 - Hoe kijken de behandelde meisjes tegen de behandeling aan?
 - Wat is de rol van de ouder(s)?
 - Hebben apothekers ook een rol in de behandeling?
 - Hoe kijken de fabrikanten tegen de behandeling aan?
 - Wie nam de uiteindelijke beslissing voor starten van de behandeling?

1.4 Methodologie

Het onderzoek bestond dus uit twee delen: een literatuurstudie en een praktisch onderzoek door middel van interviews. Om de centrale vraag **Is er in Nederland DES gebruikt bij de behandeling van 'tall girls?** te beantwoorden, werd de literatuur over dit onderwerp geraadpleegd en werden er interviews van deskundigen op dit gebied afgenomen (kinderartsen / kinderendocrinologen), en tevens van andere betrokkenen (patiënten, ouders van patiënten, apothekers en farmaceutische industrie). Het zwaartepunt van het onderzoek verschoof echter richting de bijwerkingen van oestrogenen, de meningen omtrent de behandeling en het maken van een opzet voor een eventueel vervolgonderzoek, aangezien na enige tijd bleek dat het zeer onwaarschijnlijk was dat in Nederland DES is gebruikt bij de groeiremmende behandeling van 'tall girls'.

Het eerste gedeelte van het onderzoek bestond uit de literatuurstudie. Allereerst werden enkele algemene boeken over groei- en groeistoornissen uit de Centrale Medische Bibliotheek geraadpleegd om de benodigde basiskennis te verkrijgen. Vervolgens werd er specifiek op Embase / Medline gezocht naar artikelen over groeiremming bij meisjes in zowel binnen- als buitenland. Dit werd later uitgebreid met boeken en artikelen over oestrogenen, de bijwerkingen van de pil (dit vanwege het mogelijke gelijke bijwerkingenprofiel als oestrogenen gebruikt bij de groeiremming van meisjes), endometriose en vrouwelijke carcinogeniteit, waaronder endometriumcarcinoom. Tevens werd literatuur verkregen van de Klub Lange

Mensen (KLM) en de Tall Girls Inc. uit Australië.

Het tweede deel van het onderzoek bestond uit het praktisch onderzoek. Dit praktische onderzoek bestond uit het afnemen van interviews. Hiervoor werden artsen geïnterviewd die al geruime tijd (20-25 jaar) meisjes behandelen voor hun grote gestalte, of dat gedaan hebben en nu reeds gepensioneerd zijn. Dit werd gedaan, omdat dit onderzoek terugkijkt naar het verleden, en wel vanaf het eerste jaar dat meisjes voor deze indicatie werden behandeld. Het beoogde doel was om de personen in kwestie in de eerste drie weken van het onderzoek aan te schrijven en ze vervolgens te bellen om zo een afspraak te maken. In de praktijk bleek echter dat dit door onvoorziene omstandigheden (afwezigheid van doktoren / telefonistes, drukke werkschema doktoren) niet haalbaar was. Tevens was het door het explorerende karakter van het onderzoek niet vooraf bekend welke richting het onderzoek zou inslaan en welke personen op een zeker moment van het onderzoek van belang zouden kunnen zijn. Als startpunt voor het praktisch onderzoek werd gekozen voor dr. van Gool, kindernefroloog van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in. Dr. van Gool was vanwege zijn betrokkenheid met het DES-Aktie en Informatiecentrum en expertise op het gebied van kindergeneeskunde een goed startpunt voor dit onderzoek. Hij was in staat tot het bieden van uitgangsinformatie, en van de adressen van andere kinderartsen die van waarde voor het onderzoek konden zijn.

De vragenlijst was op zo'n manier opgebouwd dat er een algemeen beeld geschetst kon worden van de diverse aspecten van de behandeling, waaronder de geschiedenis, de methoden, en de meningen van de verschillende partijen (kinderarts, patiënt, industrie en apotheker). Vanwege het explorerende karakter van dit onderzoek werd de vragenlijst in de loop der tijd aangepast door nieuw verkregen inzichten.

De vraag of er in Nederland DES is gebruikt bij de behandeling van lange meisjes als eerste aan bod. Indien dit het geval zou zijn geweest, dan werd hierop doorgevraagd. Dit leidde tot de volgende vragen:

- Is er in Nederland DES voorgeschreven bij de groeiremmende behandeling van 'tall girls'?
- Was DES de eerste keus?
- In welke dosering werd DES voorgeschreven?
- Kunt u een schatting maken om welk aantal patiënten dit ging?
- Werde er destijds gewaarschuwd voor de bijwerkingen van DES?
- Hoe werd er gereageerd op de negatieve berichtgeving omtrent DES-gebruik?
- Welke tips kunt u geven om erachter te komen of er daadwerkelijk DES is gebruikt bij de behandeling?

In het overige gedeelte van de vragenlijst voor de kinderarts werd gevraagd naar de behandeling vroeger en nu, en naar de mening van de kinderartsen over die behandeling. Om inzicht te krijgen in de behandeling is het van belang vanaf welk jaar het behandelcentrum, waar de arts aan verbonden was, is begonnen met de behandeling, en hoe de doseerschema's eruit zagen. Om te bestuderen welke rol de vakliteratuur bij de ontwikkelingen in de behandeling speelt, is gevraagd naar welke literatuur door de artsen gebruikt werd. Ook indien er geen DES was gebruikt bij de behandeling is van belang om te weten om hoeveel meisjes het jaarlijks gaat, om zo de maatschappelijke relevantie van eventuele onaangename bijwerkingen te bepalen.

Ook moest er achterhaald zien te worden of er een protocol voor deze behandeling aanwezig was, om zo te bepalen of er sprake was van een algemeen beleid in de (academische) ziekenhuizen. Was dit namelijk niet het geval geweest, dan bestond de mogelijkheid dat er toch een alternatieve behandeling met DES in een bepaald ziekenhuis heeft plaatsgevonden. In de loop van het onderzoek bleek ook dat perifere ziekenhuizen de behandeling ook gingen uitvoeren. Toen volgden ook enkele vragen om een beeld te schetsen van de behandeling in het perifere ziekenhuis. De mogelijkheid bestond dat hier gebruik werd en wordt gemaakt van een afwijkend behandelingschema.

Om een beeld te vormen omtrent de meningen van de behandelend kinderartsen zijn er vragen geformuleerd met betrekking tot de argumenten die bepalend zijn voor het wel of juist niet behandelen. En bovendien hoe ze zelf tegenover de behandeling staan. Dit leidde tot de volgende vragen:

- Vanaf welk jaar is men in Nederland begonnen met de groeiremmende behandeling van 'tall girls'.
- Hoe zag de behandeling er 'globaal' uit (doseringsschema, aanvangsleeftijd, duur, etc)?
- Is de methode van behandelen ook veranderd in de loop der jaren (dosis, tijdschema, aanvangsleeftijd)?
- Hoeveel meisjes worden er jaarlijks behandeld voor deze indicatie? Indien u hier geen antwoord op kunt geven, hoe kunnen we er dan wel achter komen?
- Bestond er een protocol bij de groeiremmende behandeling van 'tall girls'?
- Hoe staat u tegenover de groeiremmende behandeling (voor- en nadelen)?
- Welke literatuur gebruikte u om op de hoogte te blijven van de laatste ontwikkelingen?
- Zijn uw meningen en ideeën in de loop der jaren veranderd (betekenis psychosociale factoren, bijwerkingen, effectiviteit)?

De vragenlijst werd flexibel gehanteerd. In het vraaggesprek konden doorvragen worden toegevoegd als de situatie daarom vroeg, bijvoorbeeld in het geval van onduidelijkheden.

Prof.dr. Drop is nader geïnterviewd over het onderzoek 'Long term sequela of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature' (Archives of Disease in Childhood 1995; 75: 311-315). De verkregen antwoorden zouden een basis kunnen vormen voor een opzet van een vervolgstudie naar lange termijn-effecten van het gebruik van oestrogenen bij de behandeling van grote gestalte bij lange meisjes. De vragenlijst is in de bijlage opgenomen.

Naast de behandelend artsen, is ook het gezichtspunt van de patiënt belangrijk. Om deze kant te belichten, is er een e-mail gestuurd naar de Klub Lange Mensen (KLM). Via deze vereniging werden de contacten gelegd met vrouwen die voor hun excessieve lengte behandeld waren. De vragenlijst werd zo opgebouwd dat er een beeld geschetst kon worden van hoe zij de behandeling destijds ervoeren, wie de doorslag gaf bij het aanvangen van de behandeling (kinderarts, ouders, of patiënt zelf) en hoe ze achteraf op de behandeling terugkijken. Bovendien moest de antwoorden op de vragenlijst een algemeen beeld schetsen van de behandeling. De contacten

verliepen via een e-mailwisseling. De vragenlijst voor de patiënt ziet er dan als volgt uit:

- Wanneer werd u behandeld?
- Hoe lang vond de behandeling plaats?
- Hoe zag de behandeling er globaal uit (welk traject werd doorlopen? dosering? welk middel?)
- Werde u door de arts volledig ingelicht over de te doorlopen behandeling?
- Wie nam de uiteindelijke beslissing voor het aanvangen van de therapie? (Stond uzelf achter dit besluit?)
- Welke bijwerkingen traden er als gevolg van de behandeling op?
- Hoe staat u achteraf tegenover de behandeling?
- Wat zijn de positieve punten van de behandeling? En wat de negatieve?

Door de verkregen antwoorden, en dan met name de antwoorden met betrekking tot de ouder(s), leek het ook interessant om moeders van behandeld of juist niet-behandelde meisjes van als te lang gediagnosticeerde meisjes te interviewen. De vragen richtten zich vooral op het proces van het beslissen om wel of niet aan te vangen met de groeiremmende behandeling:

- Werde u volledig ingelicht over de behandeling door de behandelend arts?
- Wat deed u beslissen om niet aan te vangen met de behandeling? Heeft uw dochter hier ook een aandeel in gehad?
- Had u het gevoel dat de behandelend arts u vrij liet in uw beslissing?
- Hoe denkt u achteraf over de beslissing?

Ook de farmaceutische industrie is een partij die een rol speelt bij de behandeling van grote gestalte bij meisjes als verstrekker van de beoogde middelen. Daarom werd ook via deze bron geprobeerd te achterhalen of zij duidelijkheid zouden kunnen verschaffen over het aantal meisjes dat voor deze indicatie is behandeld. En of zij antwoord zouden kunnen geven op de vraag of er ook specifieke bijwerkingen en effecten optreden bij het gebruik van oestrogenen bij meisjes op jonge leeftijd. Ook was het van belang om te weten of deze oestrogenen ook geregistreerd waren voor deze indicatie en of er voor deze indicatie dan ook specifieke informatie werd gegeven. Dit geheel leidde tot de volgende vragen:

- Wanneer werd Premarin®/ Lynoral® geregistreerd bij deze indicatie?
- Welke specifieke informatie werd er met betrekking tot deze indicatie gegeven?
- Kunt u een indicatie geven van het aantal behandelde meisjes, bijvoorbeeld middels distributiecijfers?
- Welke specifieke effecten en mogelijke specifieke bijwerkingen traden er op bij deze patiëntengroep (=jonge meisjes)?

Tenslotte werd er nog gekeken of de apothekers in dit geheel een rol speelden. Deze rol zou kunnen bestaan uit voorlichting, maar ook als bron voor feiten (bevestiging, merk, dosering, etc):

- Wanneer hoorde u voor het eerst van het gebruik van oestrogenen bij de behandeling van grote gestalte bij meisjes?
- Wanneer heeft u voor het eerst Premarin®/ Lynoral® verstrekt voor deze indicatie?

- Gaf u ook extra informatie bij het gebruik van Premarin®/ Lynoral® bij deze indicatie?
- Waarom is men overgegaan van Premarin® op Lynoral®?
- Is u ook iets bekend over specifieke effecten en bijwerkingen bij het gebruik van oestrogenen bij jonge meisjes?
- Kunt u ook iets zeggen over de omvang van de verstrekking van Premarin®/ Lynoral® bij deze indicatie?
- Hoe staat u zelf tegenover de behandeling?

2. Inleiding

2.1 Groei

2.1.1 Groei algemeen

Groei betekent in metabole zin het vasthouden van water, stikstof en elektrolyten. In klinische zin betekent het toename van lengte en gewicht. Het is een anabool proces, wat betekent dat bouwstoffen uit de voeding in het groeiende lichaam worden ingebouwd. De lengtegroei is zowel een gevolg van het aantal en volume van lichaamscellen, als van de ontwikkeling van kraakbeen en botstructuren. Alvorens er normale groei kan optreden, moet aan een aantal algemene voorwaarden zijn voldaan:

- Bouwstoffen uit de voeding dienen in voldoende hoeveelheid en verscheidenheid aanwezig zijn.
- De voedingsstoffen dienen op een juiste wijze opgenomen, getransporteerd en in de cel gemetaboliseerd te worden.
- Eindorganen, zoals kraakbeen, bot en spier, dienen een normale groeipotentie te bezitten.
- Voor een goede integratie van alle groeiregulerende invloeden zijn het neurohormonale systeem, de hypothalamus-hypofyse-as en groeifactoren onontbeerlijk¹.

2.1.2 De prenatale groei

De embryonale en foetale groei is het resultaat van intercellulaire celoverdracht. Hierdoor wordt differentiatie en morfogenese (de aanleg en vormgeving van organen) mogelijk. De cellulaire interacties die plaatsvinden zijn direct en resulteren in de opbouw van een extracellulaire matrix. Bovendien leiden ze tot expressie van cellulaire herkenningsmoleculen. Het systeem dat deze processen coördineert en bovendien de mitogenese primair stimuleert, is het 'peptide-groeifactoren-systeem'.

De volgende stoffen behoren tot de zogenaamde 'peptide-groeifactoren': de Fibroblast Growth factors, waarvan FGF1 en FGF2 het meest bestudeerd zijn; de Epidermal Growth Factors (EGF's), hiertoe behoren o.a. ook de Transforming Growth Factor en de Platelet Derived Growth Factor (PDGF); de TGF β -familie en tenslotte nog de Neurotrophic Growth Factors. De 'peptide-groeifactoren' hebben een aantal gemeenschappelijke kenmerken, namelijk dat

- 1) zij in vele ontwikkelende weefsels voorkomen,
- 2) ze een 'lokale' functie hebben, doordat ze zich binden aan de extracellulaire matrix, aan specifieke bindende eiwitten of aan moleculen op het celmembraan,
- 3) hun biologische beschikbaarheid wordt bepaald door proteases, waardoor zij zich aan specifieke celmembraan-receptoren kunnen binden en
- 4) zij de DNA-synthese en mitogenese stimuleren, waarbij de specifieke ieder een specifieke rol hebben tijdens de verschillende fasen van het celreproductie-cyclus¹.

2.1.3 De Postnatale Groei

De lengtegroei na de geboorte wordt door een samenspel van factoren bepaald, waaronder genetische, hormonale, psychosociale en voedingsfactoren. Tijdens de zuigelingperiode zijn er waarschijnlijk nog foetale factoren werkzaam, terwijl de

groei daarna vooral wordt gereguleerd door GH en het schildklierhormoon thyroxine. Tijdens de puberteit zijn, naast het GH-systeem, vooral de geslachtshormonen van essentieel belang.

Figuur 1 geeft weer hoe de GH-secretie wordt gereguleerd. De GH-secretie wordt geregeld door de volgende twee hypothalamische factoren: GH-'Releasing Hormone' (GHRH) en Somatostatine (SS). Een verhoogde afgifte van GHRH zorgt voor een verhoogde afgifte van GH, terwijl een verhoogde afgifte van SS juist leidt tot een verlaagde afgifte van GH. De hypothalamische factoren worden op hun beurt weer beïnvloed door centrale factoren als neurotransmitters, aminozuren, slaap, inspanning en temperatuur. En tevens worden ze beïnvloed door perifere factoren als: hormonen (bijv. thyroxine), glucocorticoïden, IGF-1 en voeding. GH stimuleert de synthese van IGF-1 in het lichaam (met name in de lever) en circulerend IGF-1 remt op zijn beurt de GH-secretie door remming van somatrote cellen en stimulering van SS-afgifte.

GHRH-producerende neuronen maken gebruik van het adenylaatcyclase/cAMP-systeem via G-eiwitten. Het GH kan gebonden worden door zogenaamde GH-bindende eiwitten (GHBP). De functie van het GHBP is onduidelijk, maar het vertraagt in ieder geval acute effecten van GH en de metabole klaring. Het GH oefent zijn effect uit via specifieke GH-receptoren. De expressie van deze GH-receptoren staat onder invloed van hormonen (GH, schildklier- en geslachtshormoon) en voeding. De GH-signaaloverdracht maakt gebruik van verschillende routes¹.

2.1.4 IGF, IGF-bindende eiwitten en IGF-receptoren

Naast het GH zijn ook de Insulin-Growth factors van belang voor de postnatale groei. De Insulin-Growth Factors IGF-I en IGF-II zijn eiwithormonen die hun signaal overbrengen via specifieke celmembraanreceptoren, en grote overeenkomsten vertonen met insuline. Er bestaan twee type IGF-receptoren, type 1 en type 2. De type 1-IGF-receptor vertoont structurele gelijkenissen met de insuline-receptor en heeft een specifieke voorkeur voor IGF-I boven IGF-II en heeft slechts een geringe affiniteit voor insuline. IGF-I werkt deels via een klassiek endocrien patroon op de doelwitorganen. Daarnaast is er een paracriene en autocriene regulatie. Een paracriene regulatie houdt in dat het de groei van een naburige cel beïnvloedt, en een autocriene regulatie houdt in dat het de IGF-producerende cel zelf beïnvloedt. De functie van de type 2-receptor is minder duidelijk. Vooral IGF-I is een belangrijke GH-afhankelijke anabole groeifactor met tevens insuline-achtige metabole eigenschappen.

De functie van IGF-II is minder wel omschreven. Ook de IGF's kunnen gebonden door eiwitten, de zogenaamde IGFBP's. De IGFBP's hebben een vierledige functie. Ten eerste fungeren de IGFBP's als dragereiwitten voor IGF's in de circulatie. Dit reguleert de uitstroom uit het vaatbed van de IGF's naar de weefsels en bepaalt de halfwaardetijd en de klaring van het plasma. Ten tweede beïnvloeden de IGFBP's de lokalisatie van de IGF's door hun weefsel- en celspecifieke voorkomen. Ten derde remmen de IGFBP's de biologische activiteit van de IGF's. Dit wordt verklaard door het feit dat gebonden IGF's niet beschikbaar zijn voor de IGF-receptor. Tenslotte zijn er recente aanwijzingen dat enkele IGFBP's bovendien een direct effect uitoefenen via een celmembraan-receptor, geheel onafhankelijk van de IGF of de IGF-receptoren¹.

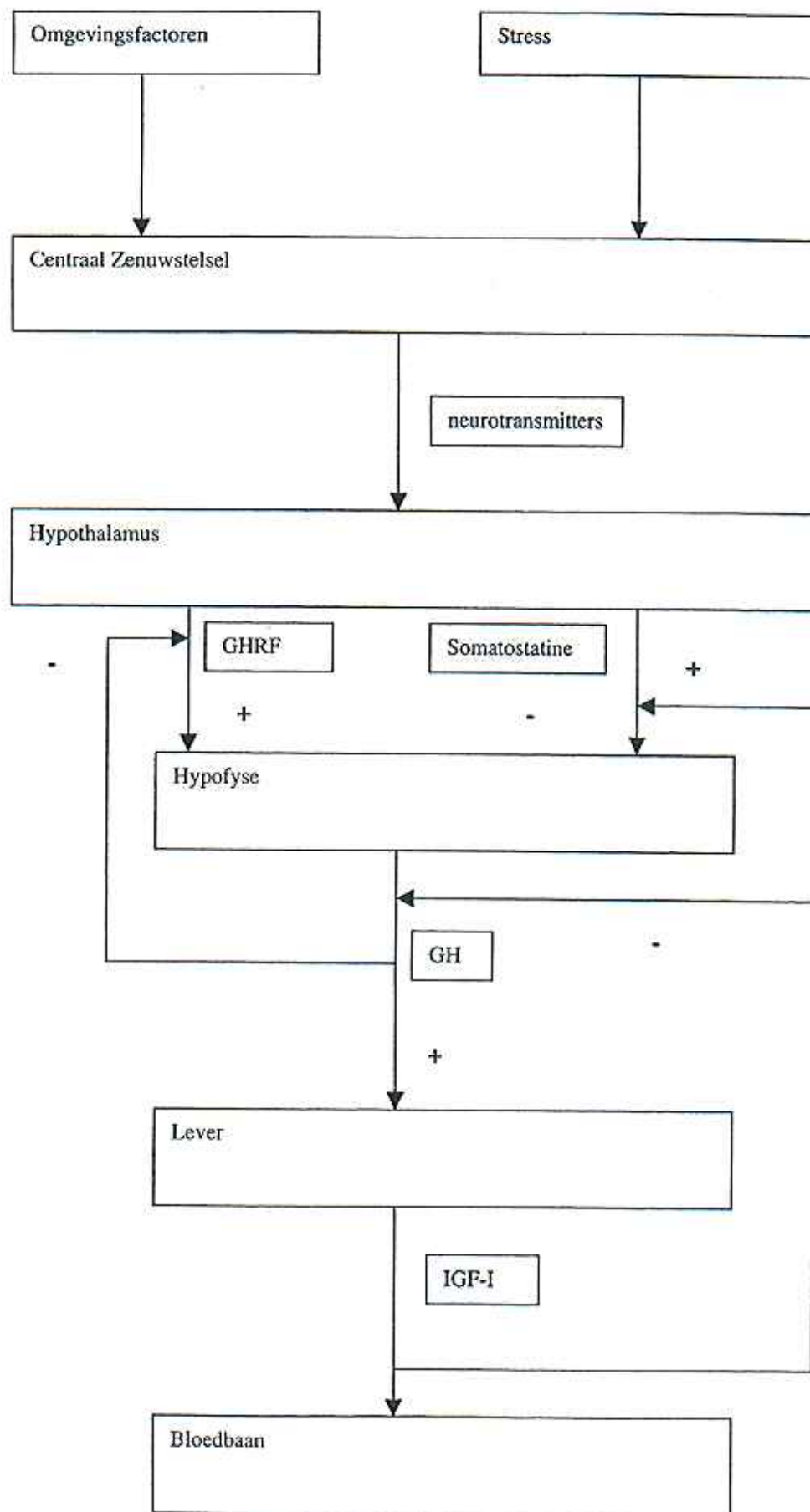
2.1.5 Overige factoren

Naast GH en IGF zijn er nog een aantal factoren die van invloed zijn op de postnatale groei. Het gaat hier om insuline, schildklierhormoon (T_4/T_3), geslachtshormonen, glucocorticoïden en vitamine D. Insuline is in de eerste plaats belangrijk als regulator van het metabolisme en voor de toevoer van voedingsstoffen in de lever, het vetweefsel en de spieren. Er zijn echter ook aanwijzingen dat het een rol speelt in de lengtegroei. Pasgeborenen met hyperinsulisme zijn niet alleen erg zwaar, maar ook lang. Zo zijn er ook kinderen met een GH-deficiëntie waarbij de groeisnelheid normaal is, maar waarbij de insulinespiegels sterk verhoogd zijn.

Het schildklierhormoon T_4 , maar vooral het biologisch meer actieve T_3 beïnvloedt de lengtegroei via regulatie van GH- en IGF-secretie. Daarnaast is het schildklierhormoon essentieel voor de postnatale botontwikkeling, mogelijk via een directe werking op het kraakbeen. Androgenen, maar vooral oestrogenen, oefenen waarschijnlijk zowel direct op de skeletrijping als indirect via GH en IGF invloed uit op de lengtegroei, met name tijdens de puberteit. Glucocorticoïden hebben een sterk groeivertragende werking, doordat de ze de hypofysaire GH-afgifte, het effect van IGF via het IGFBP-systeem remmen en de botrijping en de botmineralisatie vertragen. Het vitamine D-systeem heeft, waarschijnlijk in samenhang met IGF, een groeibevorderend effect op het kraakbeen¹.

2.1.6 Puberteit

De puberteit wordt gedefinieerd als een ontwikkelingsproces van de hypothalamus-hypofyse-gonaden als dat resulteert in groei en ontwikkeling van de gonaden en uitwendige geslachtskenmerken. Tijdens deze periode vindt een groeispuurt plaats. Bij meisjes speelt deze periode zich in het algemeen af tussen het tiende en zestiende levensjaar en bij jongens tussen het elfde en achttiende. Er is nog geen volledige verklaring voor het complexe mechanisme dat de puberteit aanzet. Het begin van de puberteit wordt gekenmerkt door een toename in de frequentie en amplitudo van Gonadotrofine 'Releasing Hormone' (GnRH)-secretie van de hypothalamus. Het is nog onopgehelderd welk mechanisme de pulsatiliteit reguleert. Het Serum Luteïniserend Hormoon (LH)-spiegels vertonen al voor de puberteit een pulsatieel patroon. De frequentie verdubbelt in de laatprepuberale fase (met name 's nachts) en de amplitudo neemt tevens toe, als gevolg van veranderingen in de hypothalamische functie en gevoeligheid van de hypofyse. GnRH stimuleert de productie en secretie van zowel LH als FSH in de gonadotrope cellen van de hypofyse¹.



Figuur 1: Hormonale lengtegroei tijdens de postnatale periode

3. DES

3.1 DES algemeen

DES is de afkorting van diethylstilbestrol, een synthetisch hormoon dat in 1938 werd ontwikkeld door de Britse biochemicus Sir E.C.Dodds. Tot 1938 was het alleen mogelijk om gebruik te maken van natuurlijk hormonen. Het synthetische DES bleek goedkoop te zijn en tevens makkelijk toe te dienen. Ondanks de waarschuwingen van Dodds in verband met mogelijke carcinogene eigenschappen gingen artsen toch op zoek naar toepassingen van dit middel. Op basis van een slecht opgezet onderzoek van het echtpaar Smith, een gynaecoloog en een biochemicus, naar de invloed van hormonen bij zwangerschap besloot de farmaceutische industrie het middel aan te bevelen. In 1953 toonde de Amerikaanse onderzoeker Dieckmann in een deugdelijk onderzoek aan dat DES absoluut niet hielp tegen het voorkomen van miskramen. Ondanks dit gegeven bleven de artsen het middel voorschrijven.

Tussen 1967 en 1971 werd bij zeven jonge meisjes clear-cell carcinoom geconstateerd in een ziekenhuis in Boston. De artsen stonden voor een raadsel, aangezien deze vorm van kanker slechts enkele malen in de literatuur was beschreven bij vrouwen na de menopauze. De moeder van één van de meisjes maakte de behandelende arts erop attent dat ze medicijnen had gebruikt tijdens haar zwangerschap. In een vervolgens opgezet onderzoek door dr. A.L. Herbst bleek dat alle moeders DES hadden gebruikt tijdens hun zwangerschap. Naar aanleiding van deze bevindingen kwam er in hetzelfde jaar (1971) een algemeen verbod op het voorschrijven van DES tijdens zwangerschap.

In Nederland is DES nog tot eind 1975 aan zwangere vrouwen voorgeschreven. Tussen 1947 en 1975 hebben minstens 220.000 vrouwen DES toegediend gekregen tijdens hun zwangerschap.

3.2 DES: De gevolgen

In 1971 is het verband ontdekt tussen vaginakanker bij jonge meisjes en het DES-gebruik van hun moeders tijdens zwangerschap. Maar er zijn meer bijwerkingen: DES-moeders hebben een verhoogde kans op borstkanker, terwijl DES-dochters en -zonen te maken kunnen krijgen met vruchtbaarheidsstoornissen en dochters tevens zwangerschapscomplicaties kunnen ondervinden. Hierbij is het wel van belang hoeveel (met name van belang voor de DES-moeders) en op welk punt van de zwangerschap er DES is gebruikt (met name van belang voor de DES-kinderen). In de eerste achttien weken van de zwangerschap wordt de foetus aangelegd, en wanneer er juist in deze periode DES is gebruikt, is de kans van het kind op complicaties het grootst. Zeker tussen de zesde en elfde week waarin de geslachtsorganen van het kind zich ontwikkelen.

Uit Amerikaans onderzoek is gebleken dat DES-moeders een verhoogd risico van 30 % (relatief risico van 1.3) hebben op borstkanker in vergelijking met een

controlegroep van vrouwen die niet aan DES blootgesteld zijn. De onderzoekers sluiten echter niet uit dat er ook andere factoren, zoals bijvoorbeeld miskramen, de oorzaak zijn van dit verhoogde risico. Tot nu toe is uit onderzoeken niet gebleken dat DES-moeders ook een verhoogd risico op andere vormen van kanker hebben.

De DES-dochters kunnen de volgende klachten krijgen: adenosis, squameuze metaplasie en kanker (clear-cell-adenocarcinoom (CCAC) en plaveiselcarcinoom). Adenosis is het verschijnsel dat men cilindervormige slijmvormende cellen in de vagina en op de cervix aantreft waar men normaal plaveiselcellen vindt. Normaal gaat vroeg in de zwangerschap bij de vrouwelijke foetus de celbekleding van de vagina over van cilindercellen naar plaveiselcellen. De veelvoorkomende klacht bij DES-dochters, de overmatige vaginale afscheiding (witte vloed), is een gevolg van deze adenosis. De schatting van het aantal DES-dochters met adenosis varieert van 30 tot 97%. In de algemene populatie komt dit slechts bij 4% van de vrouwen voor.

Squameuze metaplasie is een overgangsfase, waarbij cilindrische cellen worden omgezet in plaveiselcellen. Dit is een positief proces dat bij ongeveer 80% van de DES-dochters tussen hun twintigste en dertigste jaar optreedt. Clear-cell adenocarcinoom is specifiek voor DES-dochters en komt bij 1 op de 1000 DES-dochters voor. Het treedt voornamelijk op tussen het veertiende en eenentwintigste jaar. De jongst bekende DES-dochter met CCAC was 7 jaar, en de oudste 46 jaar.

De ontwikkeling van het plaveiselcarcinoom gaat via de volgende drie stadia:

- 1) Dysplasie. Dit betekent dat er abnormale, 'onrustige' cellen aanwezig zijn. Deze cellen verdwijnen meestal vanzelf, maar kunnen soms overgaan in kwaadaardige cellen.
- 2) Carcinoma-in-situ. Hierbij bevinden zich abnormale cellen in de bovenste cellaag, dus aan de oppervlakte. Een carcinoma-in-situ is een premaligne aandoening, en er bestaat dus een kans (zo'n 50%) dat deze kwaadaardig wordt.
- 3) Plaveiselcarcinoom. Er is sprake van plaveiselcarcinoom, ook wel baarmoederhalskanker genoemd, als er invasief (niet alleen aan de oppervlakte, maar ook de diepte in) kwaadaardige cellen gevonden zijn. Het ontstaat meestal in het gebied op de baarmoedermond en in het baarmoederhalskanaal (= de overgangszone). DES-dochters hebben een twee maal zo grote kans op de voorstadia van kanker, namelijk dysplasie en carcinoma-in-situ, in vergelijking met niet-DES-dochters. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de adenosis, waardoor de transformatie als het ware vergroot is en doorloopt op de vaginawanden.

Tevens is uit diverse onderzoeken gebleken dat DES-dochters in verhouding met andere vrouwen een grotere kans hebben op anatomische afwijkingen in de vagina, aan de baarmoedermond, baarmoederholte en eileiders. Tenslotte is uit diverse Amerikaanse onderzoeken gebleken dat DES-dochters een verhoogde kans hebben op onvruchtbaarheid en op problemen tijdens de zwangerschap. De oorzaken voor een verminderde vruchtbaarheid moeten gezocht worden in het uitblijven van de ovulatie en de slechte kwaliteit van het cervicale slijm. De slechte kwaliteit van het cervicale slijm belemmert het transport van de spermacellen.

De problemen rond de vruchtbaarheid van de DES-dochters zijn meer gelegen in het zwanger blijven dan in het zwanger worden, DES-dochters hebben namelijk:

- Een verhoogde kans op buitenbaarmoederlijke zwangerschap, 3-8% tegen vergelijking met 1% in de controlegroep;
- Een verhoogde kans op een miskraam, namelijk 25% tegen 15% in de controlegroep van niet-DES dochters;
- Een verhoogde kans op een vroeggeboorte (bevalling tussen de zesentwintigste en zevenendertigste week van de zwangerschap), namelijk 8-38% tegen 4.5% in de controlegroep.

De oorzaken van de problemen zijn waarschijnlijk gelegen in de anatomische afwijkingen en/of hormonale stoornissen. Door vormafwijkingen kan de normale functie van eileider, baarmoeder en baarmoedermond verstoord zijn, waardoor of het eitje niet goed getransporteerd wordt of het kind niet lang genoeg kan worden vastgehouden in de baarmoeder.

4. Resultaten van de literatuurstudie

4.1 Groeistoornissen

4.1.1 algemeen

Er kunnen factoren aanwezig zijn, waardoor de groei verstoord wordt. Dit kan aanleiding geven tot een kleine gestalte, maar ook tot een grote gestalte. Dit onderzoek richt zich juist op het laatste geval, de grote gestalte. De volgende mogelijke oorzaken van grote lengte worden omschreven:

- constitutioneel
- overmaat groeihormoon (reusgroei = equivalent van acromegalie op kinderleeftijd);
- stoornissen seksuele rijping: pubertas praecox, virilisatie en feminisatie;
- syndromaal: o.m. syndroom van Marfan, Klinefelter-syndroom en cerebraal gigantisme (Sotos-syndroom);
- homocystinurie².

4.1.2 Familiaire grote gestalte

In de meeste gevallen heeft de grote lengte echter een constitutionele (familiaire) oorzaak. Dit is het geval als een of beide ouders eveneens lang zijn en er dus een genetische component aanwezig is. Sommige kinderen met een familiale grote gestalte produceren een bovengemiddelde hoeveelheid groeihormoon, met als gevolg dat bij deze lange kinderen de IGF-I en de IGFBP3-plasmawaarden zich in het hoognormale gebied bevinden. Uit het feit dat dit lang niet voor alle familiair lange kinderen geldt, blijkt dat er ook andere onopgehelderde factoren zijn die een rol spelen in de genese van de familiale excessieve lengtegroei¹.

4.1.3 Diagnostiek

Het oriënterende onderzoek bestaat uit een nauwgezette anamnese en lichamelijk onderzoek, waarbij het puberteitsstadium wordt vastgesteld en de lichaamsverhoudingen worden gemeten. De constructie van de groeicurve aan de hand van eerdere gegevens van jeugdgezondheidsartsen en het bepalen van de doellengte ('target height') zijn eveneens van belang bij de diagnostiek. Met 'target height' wordt een rekenkundige benadering van de lengte, die een kind zou bereiken op basis van genetisch potentieel, bedoeld. Tevens is de bepaling van de skeletleeftijd aan de hand van een röntgenfoto van de linkerhand en -pols van belang. Op grond van deze bevindingen kan gekozen worden voor aanvullend onderzoek.

De tweede stap valt moeilijk te structureren en is afhankelijk van bevindingen uit de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Bij aanwezigheid van dysmorphieën (aangeboren misvormingen) dient een syndromale diagnose te worden overwogen om te kijken of een syndroom de oorzaak is van de grote gestalte. Wanneer er syndromale afwijkingen of afwijkende lichaamsproporties (lage zithoogte/beenlengte-ratio, grote spanwijdte) worden geconstateerd, kan chromosoomonderzoek tot de juiste diagnose leiden. Er wordt uitgebreid endocrinologisch en radiologisch onderzoek geïndiceerd bij vervroegd optreden van puberteitskenmerken ter nadere differentiëring van de onderliggende pathologie.

In enkele gevallen is specifiek onderzoek vereist. De diagnose voor familiale grote gestalte wordt voornamelijk gesteld aan de hand van familieanamnese, lichamelijk onderzoek en de groeicurve. Kinderen met een familiale grote gestalte hebben een normale tot grote geboortelengte en de gemiddelde groeisnelheid is in de eerste drie tot vijf levensjaren meer dan gemiddeld. Vervolgens neemt de groeisnelheid af en loopt de groei parallel en boven de 97^e percentiel verder. De grote gestalte wordt dan manifest. De puberteitsontwikkeling is qua aanvang in variabiliteit en beloop hetzelfde als bij de normale populatie. De lichaamsproporties vallen binnen de normaalwaarden, hoewel de benen relatief wat langer zijn dan de zithoogte. De diagnose voor familiale grote gestalte wordt voornamelijk gesteld aan de hand, zodat de zithoogte / beenlengte-ratio laag uitvalt. Er is geen sprake van specifieke lichamelijke afwijkingen¹.

Een grote lichaamslengte wordt omschreven als een lengte die +1.9 standaarddeviatie (SD) verschilt ten opzichte van de gemiddelde lengte voor leeftijd en geslacht. Dit komt ongeveer overeen met een lengte >P97 in de groeicurve. De standaarddeviatie is een maat voor de spreiding van meetwaarden rondom het gemiddelde van een populatie, waarbij is aangenomen dat de meetwaarden een normale verdeling hebben: dit geldt bij benadering voor lengte en hoofdomtrek. De standaarddeviatiescore (SDS) is het aantal standaarddeviaties boven of onder het gemiddelde. De meeste kinderen zullen meetwaarden in het gebied tussen -2 SDS en 2 SDS hebben (= tussen P2 en P98). Er wordt pas van *te* grote lengte gesproken als pathologie de oorzaak is van de grote lengte.

Voor een dochter kan de doellengte als volgt berekend worden:

Doellengte dochter (in cm) = [(vaderlengte + moederlengte - 13)/2] + 4.5

Het doelgebied van de lengte is het gebied rondom de doellengte met een standaarddeviatie van 1.3 SD².

Het bepalen van de skeletleeftijd en het geven van een eindlengteprognose zijn de belangrijkste determinanten in het klinisch behandelen. Voor het bepalen van de skeletleeftijd kan gebruik worden gemaakt van de Tanner en Whitehouse methode of de atlas van Greulich en Pyle. Het vaststellen van de skeletleeftijd is van belang voor het voorspellen van de volwassen eindlengte. Voorspelling voor de volwassen eindlengte kan geschieden m.b.v. de van Greulich-Pyle afgeleide tabellen van Bayley-Pinneau. Tevens kan er gebruik worden gemaakt van de leeftijdsafhankelijke regressieformules van Tanner en Whitehouse³. Na invulling van drie of meer leeftijdsafhankelijke variabelen (bijvoorbeeld de leeftijd, de huidige lengte en de skeletleeftijd) in de leeftijdsafhankelijke regressieformules verkrijgt men een voorspelling van de volwassen eindlengte. Deze eindlengteprognose dient een grote mate van betrouwbaarheid te hebben, aangezien het de keuze voor eventueel therapeutisch ingrijpen door middel van groeiremmende behandeling in hoge mate bepaalt. Helaas is de kans op een foutieve lengteprognose vrij groot.

De regressievergelijking voor meisjes ziet er als volgt uit:

$129.42 + 0.74 * L + 0.17 * TH - 5.90 * CL - 7.70 * BL(GP) + 0.41 (CL * BL(GP)); (RSD = 2.7 \text{ cm})$

L = lengte (cm); TH = target height (cm); BL = botleeftijd (jr); CL = chronologische leeftijd (jr);

GP = Greulich en Pyle¹.

4.1.4 De huidige behandeling van familiale grote gestalte

Bij een voorspelling van boven de 180-185 cm bij meisjes kan een groeiremmende behandeling overwogen worden. De behandeling bestaat uit een het toedienen van oestrogenen in een hoge dosering¹. Oestrogenen hebben een bifasische dosis-respons relatie. Bij lage dosering (100 ng/kg/dag) werkt het groeistimulerend en bij hoge dosering (>400 ng/kg/dag) werkt het juist groeiremend⁴.

De behandeling van familiale gestalte bestaat dan ook uit het toedienen van oestrogenen in een hoge dosering. Dit resulteert dan in een versnelling van de skeletrijping, waardoor de uiteindelijke lengte wordt beperkt. De therapie is gebaseerd op waarnemingen bij kinderen met pubertas praecox (vervroegde puberteitsontwikkeling), waarbij deze kinderen op te vroege leeftijd blootgesteld worden aan geslachtshormonen. Dit heeft tot gevolg dat er een beginnende puberteit optreedt en dat er een groeiversnelling en een versnelling van de botrijping wordt ingezet. Met als gevolg dat de epifysairschijven sluiten. De epifysairschijven zijn de plaatsen waar de groei van het skelet optreedt, een sluiting zorgt dan ook voor een beperking van de groei, waardoor de uiteindelijke volwassen kleiner is dan verwacht¹. Het remmend effect ligt tussen 2.1 en 10.0 cm³.

Verder blijkt nog dat de beenlengte-groei bijna compleet geblokt wordt en dat de rompgroei in mindere mate wordt geïnhibeerd. Het verschil wordt deels veroorzaakt door het verschil in perioden waarop de groeisport in benen en romp wordt ingezet, en wordt ook deels veroorzaakt door de verschillende sensitiviteit van de lichaamsdelen op de oestrogenen. Aangezien 'tall girls' relatief langere benen hebben, zorgt deze selectieve remming voor een normalisering van de romp / been-ratio, hoewel de ratio nog wel significant verschilt van de 'normale' meisjes⁵.

Het remmende effect is groter naarmate de therapie op jongere (skelet)leeftijd wordt ingezet. Uit psychologisch oogpunt is het echter aanbevolen om de therapie niet eerder te starten dan op de leeftijd waarop een normale puberteitsontwikkeling plaatsvindt. Dus de behandeling zal tussen het 12e en 14e levensjaar worden aangevangen. Boven de kritische skeletleeftijd van circa 14 jaar heeft de behandeling geen zin meer. Voor het remmend effect is het niet van belang of er voor of na de menarche wordt begonnen¹. De behandeling dient te worden gecontinueerd totdat volledige sluiting van de epifysairschijven is bereikt (botleeftijd volgens Greulich en Pyle: meisjes \geq 16.5 jaar)³. In Nederland worden meisjes gewoonlijk met ethinylestradiol (EE) behandeld³. Dit is een oestrogeen met relatief sterke werking¹.

Het doseerschema voor meisjes ziet er al volgt uit:

Ethinylestradiol: 50 µg per dag p.o. gedurende 1 week, vervolgens 2 x daags 50 µg p.o. gedurende 1 week daarna 2 x daags 100 µg p.o. of 1 x daags 200 µg

Dydrogesteron of medroxyprogesteron: 5-10 mg p.o. gedurende elke eerste 12-14 dagen/maand. Het progesteron wordt toegevoegd aan het begin van elke maand om met behulp van onttrekkingsbloedingen endometrium-hyperplasie te voorkomen².

Uit een onderzoek van de Middlesex Hospital in Londen is gebleken dat ook de somatostatine-analoog SMS 201-995 effectief is gebleken bij de behandeling van lange kinderen. Evenals bij het gebruik van oestrogenen bleek, dat het effectiever was wanneer het gegeven werd op jongere leeftijd. Bij de behandeling van acromegalie

(reusgroei) wordt al gebruik gemaakt van deze stof, maar het zou misschien ook zijn nut kunnen bewijzen bij de behandeling van de familiare grote gestalte⁶.

In een vervolgonderzoek bleek dat SMS 201-995 in staat is om de 24-uurs pulsatiliteit van GH en tevens de plasmaspiegels van Sm-C (Somatomedine C) te verlagen. Eén van de tien behandelde patiënten reageerde echter niet op de 6 maanden durende therapie met SMS 201-995 (twee dagelijkse subcutane injecties van 250 µg), waardoor de respons op de therapie in termen van verminderde groeisnelheid variabel en daardoor onvoorspelbaar is. De voorspelde eindlengte bij de behandelde meisjes daalde van 184.5 cm naar 179.7 cm. De klinische tolerantie was echter goed en bovendien is er geen patiënt gestopt met de therapie vanwege ernstige bijwerkingen⁷.

In 1995 werd er ook onderzoek gedaan naar een therapie, waarbij een somatostatine analoog (octreotide) via een continu infuus werd toegediend. Het octreotide was in staat om de 24-uurs pulsatiliteit van GH significant te verminderen. De uiteindelijke lengtereductie was even groot als bij de therapie waarbij de somatostatine analoog subcutaan werd toegediend. Vanwege het optreden van enkele bijwerkingen bij de infuustoediening zoals abdominale pijn en het ontwikkelen van galstenen heeft de subcutane toediening toch de voorkeur. In tegenstelling tot het gebruik van oestrogenen, kan al voor het inzetten van de puberteit gestart worden met de somatostatine analoog-therapie. Met als gevolg dat de relatieve vaste waarde van 30 cm, behorende bij de puberteitsgroeisput, bij een lagere aanvangshoogte opgeteld kan worden. De therapie zou gevolgd moeten worden door een inductie van de puberteit bij circa 1.50 cm als excessen van boven de 1.80 cm vermeden dienen te worden. Hierbij kan een inductieregiment van 5 µg ethinylestradiol/dag, die opgebouwd wordt tot 20 of 30 µg per dag door middel van opklimmende stapjes van 5 µg, gebruikt worden. Wanneer doseringen van 10 of 15 µg zijn bereikt, dient er progestageen toegevoegd te worden⁸.

4.1.5 Redenen voor groeiremmende therapie bij familiare grote gestalte

De keuze voor groeiremmende therapie wordt individueel bepaald en vertoont culturele schommelingen. Sommige meisjes ervaren een lange gestalte als een sociale handicap die kan leiden tot ernstige psychische belasting¹. Ze hebben het gevoel dat 'er naar hen gekeken wordt'. Bovendien kunnen als het gevolg van hun lange gestalte het slachtoffer zijn van pesterijen en grapjes. De problemen komen vooral tot uiting in de puberteit en kunnen aanleiding geven tot verschillende reactiepatronen (copingmechanismen) zoals ontkennen, zich terugtrekken uit sociale contacten, voorovergebogen lopen om hun lengte te maskeren en zelfs depressie^{1,3}.

Daarnaast bestaan er nog de praktische bezwaren, zoals het vinden van juist schoeisel en kleding. Een grote lengte kan tevens een nadeel zijn bij de beroepskeuze, hierbij kan het voorbeeld van piloot of balletdanseres genoemd worden. Daarnaast kunnen ze zich zorgen maken over het vinden van een geschikte partner in de toekomst⁹. Ook de ouders, vooral de (lange) moeders kunnen een belangrijke rol spelen bij de keuze voor het aanvangen van de therapie. Zij kunnen zich hun jeugd met alle problemen welke veroorzaakt werden door hun eigen grote lengte goed herinneren, en willen dat dit hun dochters bespaard blijft¹⁰. Bij andere lange meisjes levert de lange lengte echter geen problemen op en zij hoeven dus ook niet behandeld te worden. Er is echter nog nooit onderzoek gedaan naar de psychosociale factoren die een rol spelen bij de lengtebeleving van een kind. Het is wel duidelijk dat ook maatschappelijke factoren

een rol spelen, want de TH bij meisjes waarbij een groeiremmende behandeling overwogen wordt is in de loop der jaren omhoog geschoven. Tegenwoordig wordt een lengte van 1.85 cm bij meisjes niet als extreem beschouwd, hoewel dit in een ander land als Nederland wel het geval kan zijn. In ons land wordt 'lang zijn' over het algemeen positief gewaardeerd. Er zijn zelfs studies waarbij een relatie tussen lengte en sociaal succes wordt aangetoond. Het verwachtingspatroon van de ouders wordt ook beïnvloed door de fysieke gestalte van het kind: aan langere kinderen worden moeilijkere taken toegekend dan aan kinderen met een kleinere lengte van dezelfde leeftijd. Wanneer een groeiremmende behandeling overwogen wordt, dient er altijd een afweging te worden gemaakt van de psychosociale gevolgen van een (te) grote lengte enerzijds tegen de voor- en nadelen van een hormonale behandeling bij een gezond kind anderzijds^{1,1}.

4.1.6 De effectiviteit van de oestrogeenbehandeling

Uit diverse onderzoeken is gebleken dat oestrogeenbehandeling voor een significante reductie in eindlengte zorgt in vergelijking met de voorspelde waarde. Het remmend effect varieert van 2.1 tot 10.0 cm, waarbij al eerder opgemerkt is dat het remmend effect groter is, naarmate er op een jongere (skelet)leeftijd is begonnen met de therapie¹. Het is tevens van belang op welke (skelet)leeftijd de behandeling wordt gestaakt. De restgroei (=de groei nadat de behandeling is gestaakt) is namelijk negatief gecorreleerd met de skeletleeftijd op het moment van staken van de therapie. Hoe jonger de skeletleeftijd op het moment van staken van de therapie, hoe meer restgroei er was opgetreden. Hierbij dient men er rekening mee te houden dat de nauwkeurigheid van de voorspellingsmethode invloed heeft op de bepaling van effectiviteit van de therapie^{3,1}. De verschillen tussen de verscheidene onderzoeken ontstaan door het gebruik van verschillende voorspellingsmethoden, de verschillende startleeftijden en verschillende soorten controle-groepen (in sommige onderzoeken gebruikt men een controle-groep die een afwijkende lengteprognose heeft dan de behandelde groep). Bovendien wordt de eindlengte door auteurs verschillend gedefinieerd¹.

4.2 De bijwerkingen van Oestrogenen

4.2.1 De bijwerkingen van oestrogenen bij de behandeling van 'Tall Girls'

De algemene bijwerkingen van het oestrogeen diethylstilbestrol (DES) worden in een later hoofdstuk behandeld. Vaak gehoorde klachten bij meisjes bij het gebruik van ethinylestradiol en zijn de volgende: gewichtstoename, kuitkrampen, nausea, migraine, hypertensie, hyperpigmentatie van de areola, vaginale afscheiding en menstruatiestoornissen (o.a amenorroe). Bij deze gewichtstoename bestaat ook het risico van afwijkend eetgedrag. De incidentie op anorexia en boulemia nervosa is kleiner dan 1% in deze leeftijdsrange. In enkele gevallen treedt er echter de ernstige bijwerking trombose op^{3, 10, 11-13}. Bij het gebruik van DES in de behandeling van grote gestalte zijn de bijwerkingen gelijk, de hyperpigmentatie van de areola is echter meer uitgesproken. Over de bijwerkingen van DES op lange termijn is nog niets bekend^{13, 14, 15}.

De onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-gonadotropen-as geïnduceerd door

farmacologische doseringen van oestrogenen door een negatief feedbackmechanisme blijkt reversibel te zijn. De LH-responses zijn bij een aantal meisjes na de therapie, als functie van de hypothalamus-hypofyse-gonadotropen-as, gemeten. Na 3-21 weken na staken van de therapie waren bij alle meisjes de LH-responses weer genormaliseerd¹². In de follow-up onderzoeken vond de eerste menstruatie bij de meeste meisjes, na het staken van de behandeling, plaats na 1-6 maanden. Amenorrhea gedurende langer dan 6 maanden werd in 5% van de gevallen gerapporteerd. Bij pilgebruikers is dezelfde kans 0.5%. En bovendien is de algemene prevalentie van vrouwen op secundaire amenorrhea tussen de 15 en 34 jaar 1.3%. Dit suggereert dus dat er een verhoogd risico op amenorrhea na groeiremmende therapie bestaat. Hierbij dient vermeld te worden dat er nooit een causaal verband tussen pilgebruik en amenorrhea is aangetoond en dat andere risicofactoren als roken, voeding en beweging niet werden onderzocht(13).

Er bestaat een toegenomen risico op trombose bij de aanwezigheid van factor V Leiden en andere risicofactoren⁹. De factor V Leiden-mutatie werd in 1994 ontdekt. Het geactiveerde proteïne C (APC) kan als gevolg van deze mutatie factor Va minder goed inactiveren. Dit resulteert in een verhoogde trombinevorming en een hypercoagulerend systeem. Factor V is namelijk in staat om Protrombine in Trombine om te zetten. De prevalentie van heterozygotie voor factor V Leiden is 1 op 35 en van homozygoten 1 op 4500. Bij dragers van de factor V Leiden-mutatie (heterozygoten) is het risico voor trombose 8 maal verhoogd in vergelijking met niet-dragers. Homozygoten hebben zelfs een risico die 50-80 maal hoger is dan niet-dragers.

Als een meisje in Nederland wordt behandeld voor haar grote lengte en 100 µg EE (200 µg EE elders) per dag inneemt, krijgt zij in een jaar 36.5 mg cumulatief binnen. Vrouwen die orale anticonceptiva (OAC) gebruiken, krijgen per jaar 7.6 mg oestrogenen per jaar cumulatief binnen. De oestrogeenbelasting bij meisjes die groeiremmende behandeling krijgen, is dus 5x zo hoog⁹.

Aangezien de prevalentie van factor V Leiden voor homozygoten (1 op 5000) en de kans op trombose bij kinderen erg laag is, is het niet nodig om voor de hele populatie meisje die een groeiremmende behandeling krijgen, te screenen op de aanwezigheid van factor V Leiden. Wanneer er echter sprake is van een familiale trombose of wanneer er meerdere risicofactoren (roken, trauma, operaties, diabetes, immobilisatie, infecties etc.) aanwezig zijn, dan is screening wel geïndiceerd. Indien er tijdens deze screening blijkt dat de patiënt homozygoot is voor factor V Leiden dan wordt de behandeling ontraden. Dit geldt ook voor heterozygote patiënten als zijn meerdere risicofactoren met zich meedragen⁹.

Door het gebruik van hoge doses oestrogenen stijgt, evenals door het gebruik van orale conceptiva, de plasmaniveaus van verschillende stollingsfactoren. Zo is uit onderzoek gebleken dat alle factoren van het prothrombine complex (factoren II, VII, IX, X), fibrinogeen en de plaatjesaggregatie toenemen tijdens een behandeling van 500 µg ethinylestradiol/dag¹⁶. Bovendien is gebleken dat de plasmaconcentraties van Antitrombine III van alle patiënten dalen tijdens de behandeling van grote gestalte in een dosis van 250-1000 µg ethinylestradiol/dag. Bij behandeling met geconjugeerde oestrogenen (7.5 mg) vindt er geen verlaging plaats in de Antithrombine III-plasmaconcentratie¹⁶.

In een onderzoek van het Emma Kinderziekenhuis in Amsterdam bleek dat bij alle behandelde lange meisjes, er een reversibele proteïne S deficiëntie ontstond¹⁷. Gedurende de behandeling daalde de plasmaspiegels van vrij proteïne S, totale proteïne S en C4b-BP. Na het stoppen van de therapie stegen de spiegels weer. Proteïne S (= anticoagulantie-eiwit) deficiëntie is verantwoordelijk voor een verhoogde thrombine generatie en activatie en is daardoor verantwoordelijk voor een verhoogd risico op veneuze thrombo-embolisme, zoals aangetoond bij patiënten met genetische proteïne S deficiëntie. Er is geen correlatie tussen proteïne S en F₁₊₂ (prothrombin fragment 1+2) of FPA (fibrinopeptide A) aangetoond. Bij de groeiremmingstherapie kunnen er andere factoren aanwezig zijn, die de thrombotische tendens kunnen compenseren. Ten eerste wordt er een verhoogde proteïne C (= evenals proteïne S een anticoagulantie-eiwit) activiteit bij alle meisjes gemeten. Ten tweede stegen gedurende de oestrogeenbehandeling ook de spiegels van plasminogeen en PAP (plasmin- α_2 antiplasmin complexen), met als resultaat dat de fibrinolytische activiteit stijgt. In sommige onderzoeken daalden tevens de HRG (histidine-rijk glycoproteïne)-spiegels. HRG is een glycoproteïne die verantwoordelijk is voor inhibitie van de fibrinolyse. Een verlaagde HRG-spiegel leidt dus tot een verhoogde fibrinolyse¹⁷.

In het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam is onderzocht naar een mogelijk negatief effect van het gebruik van oestrogenen op de vruchtbaarheid van vrouwen. Uit het onderzoek is gevonden dat er geen significant verschil was tussen de case-groep (vrouwen die met oestrogenen zijn behandeld) en de controle-groep (vrouwen die niet met oestrogenen zijn behandeld) wat betreft het aantal zwangerschappen. De vrouwen uit de case-groep bezochten echter wel vaker de gynaecoloog dan de vrouwen uit de controle-groep, hoewel het verschil niet significant was. De redenen voor bezoek aan de gynaecoloog waren: endometriose, uterus- of eierstokabnormaliteiten, hyperprolactinaemia, uterus myoma en ovulaire disfunctie. Dus hoewel er geen verband aangetoond is tussen het gebruik van oestrogenen en een verminderde vruchtbaarheid, verdient het niet-significant verhoogde gynaecoloog-bezoek bij de case-groep wel verdere aandacht¹¹.

In Australië is onlangs (21 augustus 2000) een grote landelijke follow-up studie naar dit onderwerp gestart (www.users.bigpond.com/jadetg/Events.htm). Dit onderzoek zal plaatsvinden over een periode van 3 jaar. In het eerste jaar worden vrouwen en hun adressen opgespoord die in aanmerking komen voor het onderzoek. In het tweede jaar staan de telefonische interviews op het programma om meer diepgaande informatie omtrent de gezondheid te vergaren. Het laatste jaar zal tenslotte bestaan uit de analyse en publicatie van de studie. Bij dit onderzoek is het van belang om zoveel mogelijk vrouwen te laten participeren, hoge response-rates te verkrijgen, en om vrouwen uit een zo groot mogelijke range van gezondheidsuitkomsten (health outcomes) en mate van voldoening na de behandeling. Dit is om problemen met bias, die de uitkomsten kunnen verstoren, te reduceren.

In verband met de bijwerkingen is de dosering van oestrogenen bij groeiremming in de loop der jaren nogal verlaagd. Daar waar in de jaren '60 nog gebruik werd gemaakt van doseringen van 0.5 mg was dit in de jaren '70 al verlaagd tot 0.25-0.30 mg^{18, 10} en is dit in de jaren '80 en '90 zelfs verlaagd tot 0.1 mg of 0.2 mg. Thans wordt een

hoeveelheid van 100 of 200 µg EE per dag toegediend¹. Uit verscheidene onderzoeken is gebleken dat lage doseringen even werkzaam zijn als hoge doseringen^{18, 19;19;20}.

4.2.2 Bijwerkingen van orale anticonceptiva (OAC)

Zowel bij de orale anticonceptie (OAC) als bij de behandeling van grote gestalte wordt er gebruik gemaakt van oestrogenen. Vanwege het feit dat zowel bij de behandeling van grote gestalte bij meisjes als bij OAC gebruik wordt gemaakt van oestrogenen, en omdat veel vrouwen OAC gebruiken en er veel onderzoek naar verricht is, lijkt het logisch om ook te kijken naar het bijwerkingenprofiel van de OAC. Het verschil tussen de beide therapieën bestaat echter uit de dosering. Bij de behandeling van excessieve lengte bij meisjes wordt er namelijk een hogere dosering oestrogenen gebruikt dan bij de orale anticonceptiva. Na aanvankelijk geruststellende berichten in de jaren zeventig met betrekking tot eventuele carcinogene neveneffecten, verschenen in de jaren '80 publicaties die een samenhang tussen het gebruik van OAC en het ontstaan van kanker suggereerden. Het endometrium, het ovarium, de cervix, de vagina, de vulva en de mammae zijn doelwitorganen voor oestrogenen.

4.2.3 OAC-gebruik en de kans op endometrium-carcinoom, ovariële cystes, uterine fibroïden en mammacarcinoom.

Een endometrium-carcinoom kan zich ontwikkelen tijdens continue toediening van oestrogenen. Toevoeging van prostageen elimineert endometrium-hyperplasie en de kans op endometriumcarcinoom²¹. Oestrogenen bevorderen de opbouw van het endometrium. Het leidt namelijk tot een verdikking van het slijmvlies en tot een verhoogde afstoting van glycogeenbevattende epitheelcellen. De prostagenen veranderen de vaatverzorging en het glycogeen gehalte: omvorming van proliferatief tot secretorisch endometrium²². Daarom wordt bij de behandeling van excessieve lengte ook gedurende elke 12-14 dagen van de maand dydrogesteron of medroxyprogesteron aan ethinylestradiol toegevoegd².

Hoge dosis monofasische combinatie OAC-gebruik geeft bescherming tegen functionele ovariële cystes. Het effect bij de huidige lager gedoseerde preparaten is het effect niet aanwezig of minder uitgesproken. Met betrekking tot seromucineuze cystes geven de schaars aanwezige resultaten aan dat er enige protectie is bij huidige OAC-gebruikers²³.

De resultaten bij het optreden van uterine fibroïden zijn te onduidelijk om er conclusies aan te verbinden. Het is in ieder geval duidelijk dat de relatie tussen OAC-gebruik en fibroïden klein is en dat het een gelimiteerde relevantie voor de klinische- en volksgezondheid heeft²³.

In het geval van het ontstaan van het mamma-carcinoom zijn er wat onduidelijkheden. Aangezien er nogal wat variabelen geassocieerd zijn met het ontstaan van borstkanker is het moeilijk om een goed onderzoek op te zetten, die niet is gebiased door het niet meenemen van deze risicofactoren. Hoewel het denkbaar is dat een verhoogde oestrogeen serumconcentratie de kans op mammamaligniteit vergroot, is het definitieve bewijs hier nog nooit voor geleverd. Er zijn nogal wat inconsistente onderzoeksresultaten²⁴. Toch neigen enkele onderzoekers te geloven,

dat langdurig pilgebruik op jong leeftijd het risico om op jeugdige leeftijd een mammacarcinoom te krijgen licht vergroot²¹. De link naar de behandeling van 'tall girls' is nu mogelijk te leggen, aangezien zij ook op jonge leeftijd oestrogenen moeten innemen.

4.2.4 OAC-gebruik en de kans op endometriose.

Endometriose is de aanwezigheid van baarmoederslijmvlies (endometrium) buiten de baarmoeder, bijvoorbeeld in de buikholte of in de navel²⁵. De resultaten uit verschillende onderzoeken naar een eventueel verband tussen OAC-gebruik en het optreden van endometriose zijn wat tegenstrijdig. Het risico op deze ziekte is bij huidige gebruikers kleiner, maar bij vroegere gebruikers juist groter. Hierbij dient aangemerkt te worden dat er sprake van diagnose- en selection bias kan zijn geweest. Er is in het verleden wel eens gesuggereerd dat het gebruik van OAC tijdelijk beschermt tegen endometriose, maar dat discontinuatie van het OAC-gebruik juist het risico op endometriose vergroot²³. Dit bleek namelijk uit een onderzoek waarbij in onzijdig gemaakte vrouwelijke apen, endometriumweefsel in het peritonium was gebracht. Er was geen hormonale supplementatie nodig voor de initiatie, maar oestradiol en progesteron waren onmisbaar voor de overleving van de implantaten²⁶.

Het beschermende effect bij huidige OAC-gebruikers kan verklaard worden door het feit dat OAC de ovulatie onderdrukt. Regelmatige menstruatie leidt namelijk tot een verhoogd risico op endometriose²⁷. Dit bleek namelijk uit een onderzoek waarbij werd gekeken naar de menstruele eigenschappen die bijdragen aan primaire onvruchtbaarheid veroorzaakt door endometriose. De patiëntengroep bestond uit vrouwen met primaire onvruchtbaarheid veroorzaakt door endometriose. De controle-groep was opgebouwd uit vrouwen die in het ziekenhuis waren opgenomen voor een bevalling. Het relatief risico voor endometriose voor vrouwen met een menstruatiecycclus-lengte van 27 dagen of minder is 2.1 vergeleken met vrouwen met een gemiddelde cyclus-lengte van 28 tot 34 dagen. Omgekeerd hebben vrouwen met een cyclus-lengte van meer dan 34 dagen een verlaagd risico (= 0.6) op endometriose.

Tevens is er een trend waarbij vrouwen die meer last hebben van menstruele pijn een grotere kans hebben op endometriose. Het aangepaste relatief risico van vrouwen die aangaven dat ze milde krampen hadden, waarvoor geen medicatie was vereist, was vergeleken met de controle groep 1.7. Vrouwen die aangaven dat ze flinke krampen hadden, waarvoor medicatie was vereist, hadden zelfs een relatief risico van 6.7 vergeleken met de controle groep. Bovendien hadden vrouwen die rapporteerden, dat de menstruele flow langer dan een week duurde, een verhoogd risico voor endometriose van 2.4. De meest geaccepteerde theorie over het ontstaan van endometriose stelt dat het ontstaat door de implantatie van levensvatbare endometriumcellen op het peritonium van het bekken, die terugvloeien door de eileider gedurende de menstruatie. Deze theorie wordt ondersteund door experimenten met chirurgisch aangepaste apen, die intra-abdominaal menstrueren en door experimenten bij mensen, waarbij duidelijk wordt dat de menstruele vloeistoffen levensvatbare endometriumcellen bevatten, die in staat zijn om op andere plaatsen te implanteren²⁷.

4.3 Oestrogeen-gebruik bij groeiremming van 'tall girls' door de jaren heen

4.3.1. Verenigde Staten vlak na de oorlog

Vanaf de jaren '40 worden er al oestrogenen gebruikt bij de behandeling van 'tall girls'. In 1946 onderzochten Albright, Butler, Talbot en Reyersbach van het Massachusetts Hospital namelijk al de toepasbaarheid van oestrogenen bij meisjes die niet tevreden waren over hun grote gestalte²⁸. Max Goldzieher was in 1956 de eerste persoon die een publicatie plaatste over deze therapie¹⁵. Hij schreef dat het gebruik van hormonen was geoorloofd als de groeiremming veilig kon plaatsvinden. Bij de eerste patientengroep werd er 1.6 mg estradiol monobenzoaat elke vijf dagen geïnjecteerd.

Vervolgens kreeg de orale behandeling, in de vorm van diethylstilbestrol (DES), toch de voorkeur. Hierbij werd gebruik gemaakt van een dosering van 2 mg dagelijks. Over eventuele bijwerkingen werd nog niets gemeld. Bij latere patiëntengroepen werd er overgegaan op Premarin (een geconjugueerd oestrogeen) in een dagelijkse dosering van 2.5 tot 5.0 mg, in het geval van een vaginale bloeding werd deze dagelijkse dosering verhoogd tot 7.5–10.0 mg. Tevens werd een hoeveelheid van 5 tot 10 mg methyltestosteron dagelijks toegevoegd. Wegens bevindingen dat de initiële respons op de behandeling een verhoogde groeisnelheid opleverde, en met name bij de combinaties, werd ervoor gekozen om het testosteron pas na twee tot drie maanden toe te voegen.

Het gebruik van oestrogenen kan ruwweg in twee gedeelten verdeeld worden. Het eerste gedeelte van 1945 tot 1971, waarin vooral diethylstilbestrol (DES) werd gebruikt²⁸. Waarbij opgemerkt dient te worden dat er vooral in de eerste tien jaar een grote inconsistentie in dosis en toedieningsschema bestond. Men kwam er er wel achter dat het niet van belang was voor de effectiviteit of er continu of juist discontinu oestrogenen werden voorgeschreven. Het 28-dagen schema gaf alleen aanleiding aan tienermeisjes tot verwarring wat betreft inname van het farmacon. Vervolgens kwam er in 1955 het volgende consistente protocol:

Diethylstilbestrol	5 mg/dag dagelijks
Norethindron	5 mg/dag op de eerste vijf dagen van iedere maandag ²⁸ .

4.3.2. Verenigde staten en Europa

In 1978 verscheen in *Pediatrics* een drietal artikels over de oestrogeenbehandeling bij lange jonge meisjes. In het eerste artikel werd een vergelijkend onderzoek verricht tussen de Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) en de European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE)²⁹. Er bleek onder andere dat Europese kinderartsen eerder geneigd zijn om met de behandeling aan de te vangen dan hun Amerikaanse collega's. Tevens bleek dat de Amerikaanse kinderartsen de voorkeur gaven aan geconjugeerde oestrogenen (63%; in een dosis van 0.3-20 mg/dag) en dat de Europese kinderartsen eerder ethinylestradiol voorschreven (79%; in een dosis van 0.3-0.5 mg/dag). Hierbij dient nog opgemerkt te worden, dat in 10% van de gevallen van LWPES er gekozen werd voor diethylstilbestrol.

Zowel de Europese als de Amerikaanse kinderartsen gaven dezelfde beweegredenen voor hun keuze van meest gebruikte oestrogeen, namelijk

- 1) het is een 'natuurlijk' oestrogeen,
- 2) het heeft minder bijwerkingen
- 3) er was meer ervaring met dit type oestrogeen.

Waarbij de Europeanen het bijwerkingenprofiel belangrijker vonden dan het 'natuurlijke karakter'²⁹.

In het tweede artikel van Pediatrics dat jaar schreef John D. Crawford dat angst de grootste bijwerking gedurende de oestrogeenbehandeling was. Tevens vroeg hij zich af, of de afname in het aantal nieuwe patiënten nou een gevolg was van een nieuw 'self-image' van de vrouwen of dat het meer het gevolg was van een nationale kankerfobie²⁸. Een feit is wel dat in de midden jaren '60 een lengte van 173 cm bij vrouwen al als abnormaal werd beschouwd. Deze grens werd verlengd tot 178 cm aan het eind van de jaren '70. En tegenwoordig wordt een lengte van >185 cm pas als abnormaal beschouwd. Crawford hanteerde zelf tot 1969 een dosering van 5 mg diethylstilbestrol per dag.

Vanaf 1969 werd het diethylstilbestrol vervangen door ethinylestradiol 0.25 mg/dag. Patiënten werden echter niet abrupt overgezet van diethylstilbestrol naar ethinyl estradiol. Deze verandering kwam niet tot stand door bevindingen binnen zijn patiëntengroep: er was wel een meisje waarbij a-symmetrie van een van de twee borsten werd geconstateerd, tijdens de behandeling met 5 mg diethylstilbestrol per dag. Een grote fibroadenoma moedervlek moest verwijderd worden. Het was echter niet bekend of de tumor ook al voor de behandeling aanwezig was. De wereldwijde publiciteit rondom het verband tussen diethylstilbestrolgebruik gedurende zwangerschap en het optreden van vaginakanker bij de tienerdochters was de reden dat er overgegaan werd op ethinylestradiol³⁰.

Tussen 1968 en 1976 nam het aantal nieuwe patiënten die behandeld wilde worden dan ook af, hoewel er in zijn groep nooit melding is gedaan van ovariële carcinomen^{28,31}. In het derde artikel worden er enkele aanbevelingen aangaande de groeiremmende behandeling gedaan, vanwege het feit dat oestrogeenbehandeling op lange termijn wel eens schadelijke effecten kan hebben³². De volgende feiten gaven aanleiding tot deze vermoedens:

- Oestrogeen, in de vorm van diethylstilbestrol, gegeven aan zwangere vrouwen wordt geassocieerd met een verhoogd risico op adenocarcinoma in de vagina bij hun vrouwelijke nakomelingen;
- Meisjes met het Syndroom van Turner die oestrogene vervangingstherapie hebben gekregen, ontwikkelen uteruscarcinoom op een jongere leeftijd dan bij de algemene populatie gebruikelijk is;
- Postmenopausale vrouwen die oestrogeen gekregen hebben, hebben een verhoogd risico op endometriumcarcinoom vergeleken bij onbehandelde vrouwen.

Er wordt dan ook aanbevolen, dat een endometrium biopsie, evaluatie van de leverfunctie en een evaluatie van de cytologie van de vagina, onderdelen gaan vormen van de follow-up studies³².

4.3.3. Australië

Wettenhall begon zijn behandelingsprogramma in Australië (1959) na een bezoek aan de Massachusetts General Hospital (de kliniek waar Crawford aan is verbonden) in Boston. Hij hanteerde echter niet de dosering van 5 mg/dag diethylstilbestrol, maar koos voor een dosering van 3 mg/dag diethylstilbestrol. In 1975 publiceert Wettenhall een overzichtsartikel over 15 jaar oestrogeenbehandeling van 'tall girls' (1959-1973)¹⁴. Twee meisjes ontwikkelden tijdens deze behandeling ovariële cystes, en één meisje ontwikkelde zeven jaar na de behandeling een ovariële cyste. Het voorkomen van deze cystes was geen aanleiding tot het staken van oestrogeenbehandeling in de kliniek. Tevens legde men toen nog geen causaal verband tussen het stilbestrolgebruik en het ontwikkelen van deze cystes. Men vond wel dat nauwlettende beoordeling op z'n plaats was¹⁴.

In 1997 komt er naar aanleiding van een artikel in *The Age*³³ een discussie op gang in Australië over het gebruik van diethylstilbestrol bij de groeiremmingstherapie van 'tall girls' in de jaren '60 en '70. In het artikel kaart men aan of het wel verstandig is om meisjes die geen enkele gezondheidproblemen hebben toch te gaan behandelen met oestrogenen en dat terwijl er wel bijwerkingen aan de behandeling zijn verbonden. En dit alleen vanwege het feit dat ze moeilijkheden gaan krijgen met het vinden van een vriendje, het kopen van kleding of een mogelijke beroepskeuze. Er wordt terug verwezen naar de artikels van Wettenhall^{34, 14}, en dan met name naar het feit dat er bij de onderzoekers onduidelijkheid bestaat over het mogelijke verband tussen het optreden van ovariële cystes en het gebruik van DES tijdens de groeiremmingstherapie. Greame Barnes, de scientific director van The Royal Childrens Hospital Research Foundation, reageerde hierop dat er destijds nog geen sprake was van een ethische commissie, en dat de kennis die er nu bestaat omtrent de kindergeneeskunde het resultaat is van de inspanningen van de vroegere kinderartsen³⁵.

De artikels die volgen in *The Age* en *The Australian* behandelen de problemen die enkele vrouwen hebben ondervonden van deze therapie^{36, 37, 38}. Mevrouw Cregan-Wood, de woordvoerder van de groep DES-Tall Girls, heeft grote last ondervonden van een cyste, enkele miskramen en eetstoornissen. Tevens vermeld zij, dat hun nooit is verteld dat het ging om een experimenteel onderzoek en dat ze nog steeds behandeld werden met DES na de berichten dat het kanker kon veroorzaken. De behandelde vrouwen willen graag weten of de ondervonden problemen gerelateerd kunnen worden aan de groeiremmende behandeling^{36, 37, 38}.

Maar naast Australië en de Verenigde Staten werd ook in Europa gebruik gemaakt van diethylstilbestrol bij de groeiremmende behandeling. In Noorwegen werd zelfs tot 1976 behandeld met diethylstilbestrol (5 mg/dag)³⁹. Ook in Zwitserland behoorde dit middel tot de behandelingsmogelijkheden (3 mg/dag). In 1975 pleitten Zachmann, Ferrandez, Mürset en Prader voor ethinyl estradiol als middel van eerste keus, na alle voors en tegens te hebben afgewogen. Het is onduidelijk hoe lang diethylstilbestrol nog werd voorgeschreven in Zwitserland¹³.

4.3.4. Nederland

In 1966 werd er voor het eerst in Nederland geschreven over het mogelijke gebruik van oestrogenen bij de groeiremming. Dit na bevindingen bij kinderen met pubertas praecox en kinderen met oestrogeen-producerende tumoren. Bij deze kinderen vond namelijk versnelde botrijping en versnelde groei plaats⁴⁰. Vanaf 1968 worden lange meisjes in Nederland behandeld. In de periode 1968-1976 werd vrijwel uitsluitend het hormoon ethinylestradiol (Lynoral) gebruikt, zowel in de dosering van 0.200 mg per dag (Visser) als in de dosering van 0.300 mg per dag. In alle gevallen werd de dosering gedurende de eerste weken van de behandeling geleidelijk verhoogd.

In de beginperiode werd een schema gevolgd van drie weken behandeling, gevolgd door één week geen behandeling. Sinds 1970 werd er een continue behandeling met Lynoral gehanteerd, waarbij de menstruatie werd geregeld met behulp van een medroxyprogesteronacetaat (Provera; 5 of 10 mg per dag) gedurende de eerste 5 dagen van de kalendermaand. De menstruele bloeding begint dan ongeveer de 8e-10e dag van de kalendermaand. De meisjes werden tijdens de behandeling om de 3 à 6 maanden poliklinisch gevolgd. De voorkeur in deze tijd ging uit naar ethinylestradiol. Men vond namelijk dat stilboestrol geen voordelen bood. Het middel had wel als nadeel dat er na gebruik veelvuldig sterke pigmentatie van de areola en de mammae optrad¹⁰.

Het behandelingsschema zag er in Nederland destijds als volgt uit:

Wanneer er nog geen menstruatie is opgetreden: ethinylestradiol (Lynoral) te beginnen op elk willekeurig tijdstip, in opklimmende dosering b.v.: 1e week 1 tablet à 0.05 mg per dag, 2e week 2 tabletten per dag, 3e week 4 tabletten per dag, daarna continu 4 tabletten per dag. Medroxyprogesteronacetaat (Provera): 2 tabletten à 5 mg per dag gedurende de eerste 5 dagen van de kalendermaand, te beginnen tenminste 4 weken na het begin van de behandeling met Lynoral. Wanneer reeds regelmatige menstruatie is opgetreden: Lynoral te beginnen op de 4e dag na het begin van de eerstvolgende menstruatie¹⁰.

Steendijk vermeldde in zijn publicatie van 1978 dat de onzekerheid omtrent het gevaar bij toediening van oestrogenen zeker aan het meisje en haar ouders vermeld, diende te worden. Dit deed hij naar aanleiding van resultaten van onderzoeken naar het mogelijk carcinogeen effect van oestrogenen, het optreden van adenocarcinoom bij de DES-dochters en het eerder optreden van uteruscarcinoom dan gebruikelijk was bij meisjes met het Turner-Syndroom, die behandeld waren met kleine doses oestrogeen^{41, 42}.

5. Resultaten van interviews & briefwisselingen

5.1 Het perspectief van de kinderarts

5.1.1 Is er in Nederland DES gebruikt bij de behandeling van lange meisjes?

Door middel van gesprekken met enkele kinderartsen dr. van Gool (Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht), dr. Rouwé (AZG, Groningen), dr. Stoelinga (Radbout ziekenhuis, Nijmegen) en dr. Drop (Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam) is een beeld geschetst van de behandeling in Nederland vanaf 1968, het jaar waarin in dit land werd aangevangen met de groeiremmende behandeling. De geïnterviewde behandelaren zijn er allemaal vrij zeker van dat DES voor deze indicatie in Nederland nooit is gebruikt. Dr. Stoelinga, die nog nooit had gehoord van het gebruik van DES in de behandeling van grote gestalte, merkt op dat de specialisten die zich bezig houden met groeiremming een klein select gezelschap is, dat bestaat uit een klein aantal specialisten met veel onderling contact, waardoor men goed op de hoogte van elkaars bezigheden. Over een eventueel afwijkend behandelingschema met DES zou dan gepraat zijn, en bekend zijn binnen dit kleine gezelschap van specialisten, en dus op de hoogte is van elkaar activiteiten en behandelingschema's. Dr. Drop merkt hierbij echter nog aan dat er geen absoluut generale opmerking over valt te maken.

De mogelijkheid dat er in perifere ziekenhuizen een afwijkend behandelingschema is gehanteerd in vergelijking met de perifere ziekenhuizen (en dus mogelijk DES is gebruikt) wordt door allen van de hand gewezen. De ondervraagde kinderartsen geven aan, dat er enkele perifere ziekenhuizen zijn die deze behandeling ook uitvoeren, maar dat de behandelingschema's er over het algemeen hetzelfde uitzien in de academische en perifere ziekenhuizen (dr. Stoelinga, dr. Rouwé) en dat de behandeling vaak in overleg gaat met een academisch medisch centrum (dr. Drop). Een assistent-in-opleiding kan kennis hebben opgedaan over de behandeling in het academische centrum, en deze kennis hebben meegenomen naar het perifere ziekenhuis (dr. Stoelinga).

5.1.2 Het gehanteerde behandelingschema in Nederland.

In de verschillende academische centra is men allemaal zo rond 1968 begonnen om lange meisjes te gaan behandelen met oestrogenen. Zoals al eerder vermeld, bestaat er geen vast behandelingschema. Er bestaan namelijk enkele genuanceerde verschillen tussen de academische centra, maar globaal ziet de behandeling er hetzelfde uit. De antwoorden van de verschillende kinderartsen zijn dan ook ongeveer gelijk.

Tegenwoordig wordt er overal gebruik gemaakt van ethinylestradiol (Lynoral®), de doseringen verschillen echter. Waar in het AZG (Groningen) gebruik wordt gemaakt van 100 µg EE per dag, is dat bijvoorbeeld 200 µg EE per dag in het Radbout-ziekenhuis (Nijmegen) en het Wilhelmina Kinderziekenhuis (Rotterdam). Aanvankelijk werd er in Nederland begonnen met 300 µg EE/dag en zelfs 400 µg/dag ethinylestradiol. Zoals al eerder is vermeld is de dosering in de loop der jaren omlaag gegaan, vanwege een vergelijkbare effectiviteit in laag- en hooggedoseerde preparaten en een vermoedelijk kleinere kans op bijwerkingen, hoewel dit laatste in het onderzoek van het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam niet is aangetoond.

In sommige ziekenhuizen (bijvoorbeeld in het Radboudziekenhuis in Nijmegen) werd in de beginjaren van de behandeling gebruik gemaakt van geconjugeerde oestrogenen (Premarin®). Waarom men precies is overgegaan op ethinylestradiol is niet geheel duidelijk. Dr. Rouwé vermoedt dat dit het geval is geweest, vanwege de mindere effectiviteit van geconjugeerde oestrogenen als gevolg van het first-pass effect.

5.1.3 Het aantal behandelde lange meisjes ('tall girls') in Nederland.

Aangezien er geen formele registratie voor deze behandeling bestaat, is het moeilijk om hier exacte aantallen te achterhalen. Dr. Rouwé gokt dat het om een aantal tussen de 10 en 20 per jaar in het AZG (Groningen) zijn. In het Radboudziekenhuis (Nijmegen) zijn het er het afgelopen jaar 10 geweest (gegevens uit het jaarverslag). Dit zijn echter meisjes die gediagnosticeerd zijn voor grote gestalte, dit betekent niet dat ze ook werkelijk behandeld zijn. Dr. Stoelinga merkt tevens op, dat er ook een aantal meisjes worden doorverwezen zijn naar de perifere klinieken en zij dus niet in de getallen zijn opgenomen. Dr. van Gool kon hier geen antwoord op geven, aangezien hij gespecialiseerd is in kindernierziekten. Hij verwachtte dat het een handvol per jaar was. Ook denkt hij dat het tegenwoordig om meer meisjes gaat dan in het verleden, omdat door het ontbreken van infectieziekten en de overmatige voedingstoestand meisjes omhoog schieten.

5.1.4 De meningen omtrent de behandeling.

Dr. van Gool heeft nog wat bedenkingen over het nut van de behandeling. De eindlengte valt in veel gevallen uiteindelijk reuze mee. Als er rustig gesproken wordt met het meisje en de ouders lijkt een behandeling meestal overbodig. Hij kan zich echter wel voorstellen dat wanneer een meisje langer dan 1.90 m dreigt te worden, er zich zodanige problemen voordoen dat een behandeling gerechtvaardigd lijkt. Bovendien vermeldt hij nog, dat deze behandeling zelden absoluut medisch geïndiceerd is. "We leven niet meer in een tijd dat iemand met een afwijkende lengte op de kermis komt." Tevens is hij van mening, dat de het lengteverschil ten opzichte van de gemiddelde Nederlander in een periode van 10 jaar wordt rechtgetrokken, aangezien de Nederlander gemiddeld steeds langer wordt en de percentielen dus verschoven worden.

Ook dr. Rouwé blijft de hormoonbehandeling een forse ingreep vinden. Er dient van tevoren goed over na gedacht te worden. Als de behandeling echter is gestart, "dan dienen alle bezwaren overboord gegooid te worden en moet de behandeling afgemaakt worden." Het feit dat meisjes die behandeld willen worden, erg gemotiveerd zijn, speelt een belangrijke rol. Hij schrok zo'n tien jaar geleden, toen bekend werd dat pilgebruik thrombose-risico met zich meebracht. Dit heeft ertoe geleid, dat er in het AZG werd gescreend op eventueel aanwezige risicofactoren voor het ontstaan van thrombose. Meisjes waarbij deze risicofactoren aanwezig zijn, worden niet behandeld.

Het is helaas niet mogelijk gebleken om dr. Drop te interviewen, er werd met een e-mailwisseling volstaan. Over de behandeling meldt hij het volgende: "Voor een auxologisch (= met betrekking tot groei) effect is een start op jonge leeftijd belangrijk." Over de indicatie zegt hij: "Er dient een duidelijke indicatie te zijn. Psychosociale indicatie dient weloverwogen en op grond van meerder poliklinische gesprekken genomen te worden. Deze psychosociale indicatie dient weloverwogen

De genoemde dosering van 100 of 200 mg per dag zou betekenen dat, als Lynoral 1 mg werd gebruikt, er dagelijks 100 of 200 tabletten geslikt hadden moeten worden. Hoewel de toxiciteit van ethinylestradiol laag is, zullen er bij deze doseringen zeker bijwerkingen als misselijkheid en braken zijn opgetreden.

(noot: In werkelijkheid gaat het om doseringen van 0.1 of 0.2 mg per dag, ergens in de communicatie zal waarschijnlijk een fout zijn opgetreden)

De producent van Premarin®, Wyeth-Lederle, laat het volgende weten:

Premarin is nooit geregistreerd (geweest) bij de genoemde indicatie. In de door u genoemde periode werd Premarin op de markt gebracht door Ayerst. Dit bedrijf werd in 1988 samengevoegd met Wyeth. In onze van Ayerts afkomstige dossiers hebben wij geen informatie kunnen vinden over de toendertijd met betrekking tot de indicatie gegeven informatie. De informatie over het aantal behandelde meisjes is niet beschikbaar. Distributiecijfers zijn in deze niet bruikbaar, aangezien niet bekend is in welke mate Premarin voor de indicatie werd voorgeschreven.

De specifieke effecten en mogelijke bijwerkingen zijn die welke te verwachten zijn voor oestrogenen. Effecten op de doelorganen van de oestrogenen, namelijk uterus en borsten, zullen het meest uitgesproken zijn. Deze zullen in aard niet verschillen van die van Lynoral. Gezien de dosisafhankelijkheid van deze bijwerkingen en de onbekendheid over de toen gebruikte doseringen, valt echter geen informatie te geven over de frequentie en ernst van de bijwerkingen.

5.3 Het perspectief van de apotheker

Met betrekking tot dit onderwerp zijn er gesprekken gevoerd met mevr. de Wiljes en dhr. Bakker uit Groningen. In beide gevallen gaat het om gepensioneerde apothekers die door hun staat van dienst op de hoogte zouden moeten zijn van de vroege ontwikkelingen op het gebied van groeiremming van lange meisjes.

Mevrouw de Wiljes, al jaren werkzaam als apotheker voordat de behandeling voor het eerst in Nederland werd uitgevoerd, had nog nooit gehoord van het gebruik van oestrogenen in de behandeling van excessieve lengte bij meisjes. De farmacotherapie stond in de beginjaren van haar apotheek nog in de kinderschoenen en bovendien werd er geen kaartsysteem bijgehouden.

In de beginjaren van zijn apothekersloopbaan (vanaf 1973) wist dhr. Bakker weinig van dit onderwerp af. Vanaf de beginjaren '80 raakte hij bekend met de groeiremmende behandeling door de publicaties in de diverse vakbladen. Uit de praktijk kan hij zich geen meisjes voor de geest halen die behandeld werden voor deze indicatie. Een recept Premarin zou meteen zijn opgevallen bij deze indicatie vanwege de ongebruikelijke dosering, waarbij de voorschrijvende specialist meteen geraadpleegd zou worden. Dit is echter nooit het geval geweest. Een dosering van 200 à 300 µg Lynoral (= dosering die gebruikt wordt bij deze behandeling) is in de praktijk nooit voorgekomen, wat er op duidt dat er bij hem in de praktijk geen meisjes

aangeduid als 'moeder 2'. In beide gevallen gaat het niet om moeders van de eerder geïnterviewde behandelde vrouwen

Zowel 'moeder 1' als 'moeder 2' waren erg tevreden over de manier waarop ze zijn ingelicht door de behandelend arts. Er werd aan beide moeders duidelijk uitgelegd wat de lengteprognose was, en bovendien werden de verschillende aspecten van de behandeling doorgenomen. De lengteprognose van de dochter speelde bij beide moeders mee in de beoordeling om wel of niet aan te vangen met de behandeling. In het geval van 'moeder 1', speelde bovendien de eigenbeleving aan het lang zijn een grote rol. Zij wilde dat de problemen die zij vroeger ondervond als het gevolg van haar grote lengte, haar dochter bespaard bleef. De situatie werd echter ook aan haar dochter uitgelegd, en deze stond ook volledig achter de situatie. De eerste stap werd door de moeder gezet, aangezien zij informatie bij haar arts vroeg over de mogelijkheden van de behandeling. De arts stond achter de beslissing, maar liet moeder en dochter vrij in hun beslissing. Enige bedenktijd werd daarom ook gegeven.

Ook achteraf staan de beide moeders nog volledig achter de beslissing die ze in het verleden genomen hebben. In het geval van het behandelde meisje, is 'moeder 1' (en ook de dochter) erg te spreken over het bereikte resultaat. De dochter werd met behandeling 1.81m, in plaats van de voorspelde lengte van 1.91m.

elkaar af. Overal wordt gebruik gemaakt van Lynoral®, de dosis verschilt echter wel tussen de verschillende behandelcentra. Deze dagelijkse dosis is afhankelijk van het behandelcentrum 100 of 200 µg.

Naast oestrogenen zouden in de toekomst misschien ook somatostatine-analogen gebruikt kunnen worden in de behandeling van grote gestalte van meisjes. De klinische tolerantie van SMS 201-995 was goed en bovendien was er geen enkele patiënt gestopt met de therapie vanwege ernstige bijwerkingen. De respons op de therapie in termen van verminderde groeisnelheid was echter wel variabel en daardoor minder voorspelbaar⁷. Ook octreotide, tevens een somatostatine-analoog, bleek de voorspelde lengte te reduceren.

In tegenstelling tot oestrogenen kan al voor het inzetten van de puberteit begonnen worden met een somatostatine-analogen-therapie. Dit heeft tot gevolg dat de relatieve vaste waarde van 30 cm, behorende bij de puberteitsspurts, bij een lagere aanvangshoogte opgeteld kan worden. Kortom, de somatostatine-analogen hebben hun effectiviteit in enkele onderzoeken bewezen, en hebben daarnaast enkele voordelen boven de oestrogenen. Meer onderzoek naar de toepasbaarheid van somatostatine-analogen in deze therapie als alternatief voor oestrogenen is dan ook gewenst.

Conclusie: Er bestaat geen vastomlijnd protocol voor de behandeling voor grote gestalte. Er wordt dagelijks behandeld met 100 of 200 µg EE (Lynoral) + 5-10 mg Dydrogesteron of Medroxyprogesteron gedurende elke 12-14 dagen van de maand. Tenslotte dient er meer onderzoek gedaan te worden naar somatostatine-analogen.

6.4 Het aantal behandelde lange meisjes ('tall girls') in Nederland

Het is onmogelijk om hier een eenduidig antwoord op te geven, aangezien er geen formele registratie voor deze behandeling in de ziekenhuizen bestaat. Ook via Farmaceutische industrie viel hier geen antwoord op te geven, aangezien Lynoral® en Premarin® niet voor deze indicatie zijn geregistreerd. De distributiecijfers zijn in dit geval niet bruikbaar, aangezien niet bekend is, in welke mate deze middelen voor deze indicatie aangewend zijn. De apothekers konden ook geen antwoord op deze vraag geven.

Er zou een mogelijke schatting gemaakt kunnen worden door alle jaarverslagen van ziekenhuizen die deze behandeling uitvoeren erbij te pakken, en kijken hoeveel meisjes er gediagnosticeerd zijn voor excessieve lengte. Vervolgens moet er een schatting gemaakt worden van het aantal meisjes dat ook werkelijk behandeld is. Een andere mogelijkheid is om alle apotheekbestanden in Nederland te verzamelen en dan te selecteren op meisjes die oestrogenen gebruiken in een dagelijkse dosering van 0.1 of 0.2 mg. Dit is namelijk de dosering die voor deze indicatie wordt gebruikt. In het onderzoek van Drop en collega's wordt er gesproken over een aantal van 423 vrouwen die vanaf 1968 in het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam zijn behandeld. Dit aantal zou gebruikt kunnen worden voor een eventuele schatting voor de situatie in heel Nederland¹¹.

dat het niet de moeder is die 'behandeld' gaat worden.

Conclusie: De psychosociale factoren en de rol van de moeder spelen, naast de afweging van de voor- en nadelen van de behandeling een belangrijke rol. Er dient meer onderzoek plaats te vinden om zicht te krijgen op deze factoren bij de besluitvorming om wel of niet te starten met de groeiremmende behandeling van meisjes.

6.6 Bijwerkingen (op de lange termijn)

Wegens de gelijkennis tussen het gebruik van OAC en het gebruik van oestrogenen bij deze indicatie werd er gekeken naar het onderzoek van het mogelijke carcinogene effect van OAC. Ook de 'pil' wordt namelijk op jonge leeftijd door meisjes geslikt. Uit de literatuur blijkt dat een endometrium-carcinoom zich kan ontwikkelen tijdens continue toediening van oestrogenen. Cyclische toediening van progestagenen echter zorgt voor afstoting van het opgebouwde endometrium en daardoor wordt de kans op kanker kleiner²¹.

Hoge dosis monofasische combinatie OAC-gebruik geeft bescherming tegen functionele ovariële cystes^{23, 44}. Het is nog onduidelijk of dit dan ook geldt voor hoge doseringen van oestrogenen bij de behandeling van lange meisjes. De hoogte van de doseringen van de OAC werd namelijk niet in de artikelen vermeld. De relatie tussen OAC-gebruik en het ontstaan van uterine-fibrinoiden lijkt klein en bovendien klinisch irrelevant²³. Wat betreft het ontstaan van mamma-carcinoom zijn de resultaten enigszins tegenstrijdig en bovendien mogelijk beïnvloedt door bias^{24, 21}.

Toch neigen enkele onderzoekers te geloven, dat langdurig pilgebruik op jonge leeftijd het risico op een mamma-carcinoom vergroot²¹. Ook 'tall girls' gebruiken op jonge leeftijd oestrogenen. De relatie tussen oestrogeengebruik en het optreden van mamma-carcinoom zou dus onderzocht dienen te worden. De resultaten naar een eventueel verband tussen OAC-gebruik en het optreden van endometriose zijn tegenstrijdig. Het risico op deze ziekte is bij huidige gebruikers verkleind en bij vroegere gebruikers juist groter^{23, 26,27}. Diagnose- en selection bias kan hierbij een rol hebben gespeeld. Het is nog onduidelijk wat dit voor 'tall girls' betekent. Meer onderzoek is vereist.

In Nederland is er een onderzoek geweest naar de lange termijn-effecten van een oestrogeenbehandeling bij groeiremming van lange meisjes. Uit dit follow-up onderzoek van Drop en collega's¹¹, waarin gekeken werd naar de effecten van de oestrogeenbehandeling na een periode van 10 jaar na staken van de therapie, kwam naar voren dat vrouwen uit de index-groep (vrouwen die met oestrogenen zijn behandeld) niet-significant vaker een bezoek brengen aan de gynaecoloog dan vrouwen uit de referentie-groep (vrouwen die niet met oestrogenen zijn behandeld). De redenen voor het bezoek aan de gynaecoloog waren endometriose, uterus- of eierstokabnormaliteiten, hyperprolactinaemia, uterus myoma en ovulaire dysfunctie. Ook hier wordt endometriose genoemd, maar het is onduidelijk of er een parallel valt te trekken met het gebruik van OAC en het ontstaan van deze ziekte, bovendien is het voorkomen van deze ziekte in deze populatie niet-significant. Ook de onderzoekers

7. Literatuur

1. J.M.Wit and S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama. Groeistoornissen. 1999. Maarsse, Elsevier/Bunge.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
2. H.A.I.M.van Leusden et al. Diagnostisch Kompas 1999/2000. 173-185. 1999.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
3. W.J.De Waal, S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama, S.L.S.Drop. Hormonale behandeling van constitutioneel lange kinderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998;142 :693-7.
4. G.B.Cutler jr. The Role of Estrogen in Bone Growth and Maturation During Childhood and Adolescence. *J.Steroid Biochem.Molec.Biol.* 61(3-6), 141-144. 1997.
Ref Type: Journal (Full)
5. J.M.Brinkers, P.J.Lamore, E.F.Gevers, B.Boersma, J.M.Wit. The effect of oestrogen treatment on body proportions in constitutionally tall girls. *European Journal of Pediatrics* 1994;153:237-40.
6. P.C.Hindmarsh, P.J.Pringle, L.Di Silvio, C.G.D Brook. A preliminary report on the role of somatostatin analogue (SMS 201-995) in the management of children with tall stature. *Clinical Endocrinology* 1990;32:83-91.
7. M.T.Tauber, J.P.Tauber, F.Vigoni, A.G.Harris, P.Rochicchioli. Effect of Long-Acting Somatostatin Analogue SMS 201-995 on Growth Rate and Reduction of Predicted Adult Height in Ten Tall Adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:176-81.
8. P.C.Hindmarsh, P.J.Pringle, R.Stanhope, C.G.D Brook. The effect of continuous infusion of a somatostatin analogue (octreotide) for two years on growth hormone secretion and height prediction in tall children. *Clinical Endocrinology* 1995;42:509-15.
9. E.M.Stuveling, R.J.Odink. Tromboserisico bij factor V Leiden tijdens hormonale behandeling van excessieve lengtegroei. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 1999;67:164-7.
10. H.K.A.Visser, J.V.L.van den Brande. Bepierking van de uiteindelijke lengte met behulp van oestrogenen hormonen. *Medisch Jaar 1978* 1978;216-29.
11. W.J.De Waal, M.Torn, S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama, R.S.R.Aarsen, S.L.S.Drop. Long term sequela of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Archives of Disease in Childhood* 1995;75:311-5.
12. S.L.S.Drop, W.J.De Waal, S.M.P.F.De Muinck Keizer-Schrama. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocrine Reviews* 1998;19:540-58.
13. M.Zachmann, A.Ferrandez, G.Murset, A.Prader. Estrogen treatment of excessively tall girls. *Helv Paediatr Acta.* 1975;30:11-30.
14. H.Norman, B.Wettenhall, Christine Cahill, Alex F.Roche. Tall girls: A survey of 15 years of management and treatment. *The Journal of Pediatrics* 1975;86:602-10.
15. Max A.Goldzieher. Treatment of excessive growth in the adolescent female. *Journal of Clinical Endocrinology* 1956;16:249-52.

34. H.N.B.Wettenhall, A.F.Roche. Tall girls: Assessment and Management. *Aust.Paediatric Journal* 1965; 1:210-6.
35. Graeme Barnes. Medical trials worthy of pride. *The Age* . 7-9-1997.
Ref Type: In Press
36. Gerard Ryle and Gary Hughes. Call for inquiry on anti-grow hormone. *The Age* . 1997.
Ref Type: Newspaper
37. Gary Hughes and Gerard Ryle. Pain of imposing social 'norm' on tall, healthy girls. *The Age* . 1997.
Ref Type: Newspaper
38. Janet Fife-Yeomans. Tall Girls demand to learn long and short of hormone treatment. *The Australian* . 3-30-1998.
Ref Type: In Press
39. Olav Trygstad. Oestrogen treatment of adolescent tall girls; short term side effect. *Acta Endocrinologica.-Supplementum* 1986;279:170-3.
40. J.J.van der Werff ten Bosch and R.Enthoven. Somatic growth of the child: proceedings of a Boerhaave course for postgraduate medical teaching (held in the Department for clinical endocrinology and diseases of metabolism, Leiden University Hospital, sept. 1964). 335-345. 1966. Leiden.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
41. David K.Siroto, Stanley C.Marinoff. Endometrial Carcinoma in Turner's Syndrome following Prolonged Treatment with Diethylstilbestrol. *Mt Sinai J Med* 1975;42:586-90.
42. R.Steendijk. Height reduction in tall girls; the reappearance of Procrustes. *Neth J.Med.* 1981;24:49-51.
43. W.J.De Waal. Influencing the extremes of growth. Too tall - too small. Rotterdam: Erasmus Universiteit, Afd. Kindergeneeskunde, 1996.
44. Fabio Parazzini, Carlo La Vecchia, Silvia Franceschi, Eva Negri. Risk Factors for Endometrioid, Mucinous and Serous Benign Ovarian Cysts. *International Journal of Epidemiology* 1989;18:108-12.
45. Cynthia Laitman Orenberg. The cancer connection. *DES: The Complete Story*, pp 34-53. 1981.
46. Alicja Gladek, Joachim G.Liehr. Mechanism of Genotoxicity of Diethylstilbestrol in Vivo. *J.Biol.Chem.* 1989;264:16847-52.
47. Jean-Francois Neault, Heidar-Ali Tajmir-Riahi. Diethylstilbestrol-DNA Interaction Studied by Fourier Transform Infrared and Raman Spectroscopy. *J.Biol.Chem.* 1996;14 :8140-3.
48. Jean-Francois Neault, Heidar-Ali Tajmir-Riahi. RNA-Diethylstilbestrol Interaction Studied by Fourier Transform Infrared Difference Spectroscopy. *J.Biol.Chem.* 1997;272:8901-4.

hamsterlever-DNA voor het *in vitro* onderzoek. De hamsters werden behandeld met DES (200 mg/kg lichaamsgewicht, opgelost in maïsolie) en het hamsterlever-DNA werd behandeld met DES Q. Uit het onderzoek bleek dat DES *in vivo* covalent aan het DNA kan binden, en dat DES Q *in vitro* covalent aan het DNA kan binden, en dat de gevormde adductpatronen in de met DES-behandelde hamsters overeenkwamen met die *in vitro* gevormd werden. Deze data geeft dus aan dat DES Q een genotoxische metabooliet van DES is. Andere DES-intermediären bleken *in vitro* andere adduct patronen te vormen dan die *in vivo* werden waargenomen, waardoor ze *in vivo* met betrekking tot de genotoxiciteit als niet-biologisch significant bestempeld konden worden. De DES-DNA adducten bleven niet lang intact, waarschijnlijk vanwege de chemische instabiliteit van deze componenten. Hierbij viel nog op dat de chemische stabiliteit van de DES Q-DNA adducten (*in vitro*) groter was dan die van de DES-DNA (*in vivo*) adducten. Hiervoor zijn waarschijnlijk de *in vivo* aanwezige DNA-reparatiesystemen verantwoordelijk⁴⁶.

Tevens bleek uit de data dat de vrouwelijke hamsters gevoeliger waren voor DES dan de mannetjes. De DES-DNA adducten zijn echter bij hoge doseringen van DES gevormd, het is dus nog onduidelijk of deze adducten ook bij lage dosering wordt gevormd. Dit dient dan nog in een vervolgonderzoek onderzocht te worden. Toch correleren de effecten bij de hamsters goed met twee ongebruikelijke eigenschappen van de DES-geassocieerde kanker bij mensen. 1) De adduct instabiliteit verklaart mogelijk waarom er zich geen tumors voordeden in de met DES-behandelde vrouwen, maar wel bij hun dochters. Wegens de lage halfwaardetijd (*in vivo* 14 hr) van de DES-DNA adducten kan het alleen in snel-delende cellen, zoals de foetus, langdurige schadelijke effecten aanrichten. 2) De hogere concentratie adducten bij de vrouwelijke hamsters in vergelijking met de mannelijke hamsters, gaat aardig samen met de hogere incidentie van DES-geassocieerde kanker bij vrouwen⁴⁶.

De binding van DES aan DNA werd in een ander onderzoek nog verder gespecificeerd⁴⁷. Met behulp van Fourier transform IR en laser Raman differentie spectroscopie (FTIR), waarbij er werd gewerkt met de volgende molaire ratios (r) tussen DES/DNA (fosfaat) gewerkt 1:40, 1:20, 1:10, 1:4, 1:2 en 1, werd het volgende vastgesteld: DES voegt zich in lage concentratie ($r = 1:40$) op zo'n manier tussen de A-T-rijke regionen, dat de aromatische gedeelten tussen de A-T-baseparen gaan zitten en de OH-groepen zich extern uitstrekken naar het thymine zuurstof atoom (groove binding). Bij hoge concentratie ($r = 1:5$) vindt groove binding ook plaats aan de G-C donor plaatsen en vindt er aan het DNA ook een gedeeltelijke helixopening plaats⁴⁷. Met dezelfde techniek is er ook een onderzoek gedaan naar de binding van DES aan het RNA. In lage dosering ($r = 1:80$ en $1:40$) bindt DES aan de A-U-rijke regionen, maar tevens aan de G-C-rijke regionen. In hoge dosering DES ($r > 1:40$) vindt er echter in het RNA geen helixopening plaats, waarschijnlijk door de slechte flexibiliteit van de RNA-structuur. Een lokale helixopening van het RNA kan bij een lagere dosering ($r > 1:40$) plaatsvinden in vergelijking met het DNA ($r > 1:10$)⁴⁸.

AZG
Afdeling Kindergeneeskunde,
Beatrixkliniek,
t.a.v. drs. C. Rouwé
Postbus 30001
9700 RB GRONINGEN

22 maart 2000

REF.: 00/029/es

VR 99/22//Tall Girls


Geachte heer Rouwé,


De Wetenschapswinkel Geneesmiddelen is samen met het DES-actiecentrum bezig met een onderzoek naar groeiremming van lange meisjes. Belangrijke vragen zijn: Welke middelen werden hiervoor in het verleden en welke worden nu gebruikt? Uit de internationale literatuur is gebleken dat DES onder andere in de U.S.A. een vaak gebruikt middel was in de behandeling van grote gestalte.

Aangezien er omtrent dit onderwerp weinig literatuur beschikbaar is in Nederland, zijn we afhankelijk van de informatie die uit interviews van deskundigen voortvloeit om de situatie in dit land te achterhalen. Graag zouden we ook van uw ruime ervaring als kinderarts gebruik willen maken. Hierbij willen we u vragen of het mogelijk is u te interviewen over groeiremming in het algemeen en het DES-gebruik bij deze therapie in het bijzonder.

Uw medewerking is cruciaal voor ons onderzoek. We hopen dat u ongeveer een half uur vrij kunt maken voor het afnemen van een interview. De interviews worden afgenomen door Leander Wemmenhove, vierdejaars student farmacie. Over een week neemt hij contact met u op, om te horen of het mogelijk is een afspraak te maken.

Hoogachtend,


Drs. E.S. Schaafsma
Coördinator
Wetenschapswinkel Geneesmiddelen


Prof. Dr. L.T.W. de Jong-van den Berg
Hoogleraar Sociale Farmacie &
Farmaco-epidemiologie

Aanvullende vragenlijst prof.dr. Drop

- Om welke reden(en) werden een aantal vrouwen uitgesloten van het onderzoek?
- Aan de ene kant wordt er gemeld dat de frequentie van het aantal gerapporteerde bijwerkingen hoger was bij vrouwen die behandeld werden met hoge doses oestrogenen dan gedurende behandeling met orale anticonceptiva, wat duidt op een dosis-respons relatie. Maar aan de andere kant wordt er gemeld dat er geen relatie bestaat tussen de totale dagelijkse dosis ethinylestradiol en het aantal gerapporteerde bijwerkingen. Wat is precies het verschil?
- Hoeveel zwangerschappen werden er precies bestudeerd? (In de inleiding wordt gesproken over 127 zwangerschappen, bij de resultaten over 100 zwangerschappen en in de tabel worden er 117 zwangerschappen beschreven.)
- Wanneer het onderzoek een langere periode dan 10 jaar zou bestrijken, verwacht u dan dat de resultaten wezenlijk anders zouden worden?
- Om welke reden(en) stopte 3% van de vrouwen met de therapie?
- Zijn de vrouwen in dit onderzoek allemaal afkomstig uit dezelfde behandelperiode?
- Komt er ook een vervolg op dit onderzoek?

20/06/03

VR 99/22

WYETH - LEDERLE

Universitair Centrum voor Farmacie
Wetenschapswinkel Geneesmiddelen
A. Deursinglaan 2
B. 9713 AW Groningen

POSTBUS 255
2130 AG
HOOFDDORP
PLANTENWEG 99
2132 HL
HOOFDDORP
TEL: 023 567 2 567
FAX: 023 567 2 599

Hoofddorp, 13 juli 2000

Uw brief: 18 mei 2000
Onderwerp: Premarin bij groeiremming
Uw kenmerk: LdJ/mb/00-273

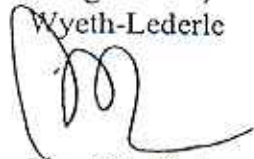
Geachte heer/mevrouw,

Naar aanleiding van uw brief van 18 mei jl., laten wij u hierbij het volgende weten:

- Premarin is nooit geregistreerd (geweest) bij de door u genoemde indicatie
- In de door u genoemde periode werd Premarin op de markt gebracht door Ayerst. Dit bedrijf werd met Wyeth samengevoegd in 1988. In onze van Ayerst afkomstige dossiers hebben wij geen informatie kunnen vinden over de toentertijd met betrekking tot de indicatie gegeven informatie.
- Informatie over het aantal behandelde meisjes is niet beschikbaar. Distributiecijfers zijn in deze niet bruikbaar aangezien niet bekend is in welke mate Premarin voor de indicatie werd voorgeschreven.
- De specifieke effecten en mogelijke bijwerkingen zijn die welke te verwachten zijn voor oestrogenen. Effecten op de doelorganen van de oestrogenen, nl uterus en borsten, zullen het meest uitgesproken zijn. Deze zullen in aard niet verschillen van die van Lynoral. Gezien de dosisafhankelijkheid van deze bijwerkingen en de onbekendheid over de toen gebruikte doseringen, valt echter geen informatie te geven over de frequentie en ernst van de bijwerkingen.

Wellicht ten overvloede wijzen wij u erop dat naast Lynoral ook de anticonceptiepil veelvuldig werd voorgeschreven aan jonge meisjes met als doel groeiremming.

Hoogachtend,
Wyeth-Lederle



Drs. K.J. Duijn
Director Scientific and Public Affairs

Wetenschapswinkel Geneesmiddelen
T.a.v. Mw.Drs. E.S. Schaafsma
Deusinglaan 2
9713 AW GRONINGEN

Uw ref.	Onze ref.	Directe lijn	Datum
	MotB/pvs ON 2000/556	(0412) 666 966	24 augustus 2000

Onderwerp
Lynoral

Geachte mevrouw Schaafsma,

Bij dezen kom ik terug op uw vragen betreffende het gebruik van Lynoral bij
groeiremming van jonge, lange meisjes.

Uit navraag bij onze registratieafdeling blijkt dat bovenstaande indicatie voor
Lynoral nooit is aangevraagd en deze indicatie dus ook niet is geregistreerd.

De goedgekeurde indicaties zijn:

Lynoral 0.01 mg:

- Bepaalde gevallen van primaire en secundaire amenorroe en oligomenorroe met onvoldoende oestrogeenvorming;
- Substitutietherapie bij dervingsverschijnselen die het gevolg zijn van de menopauze of ovariëctomie.

Lynoral 0,05 mg:

- Idem en;
- Palliatieve behandeling van bepaalde gevallen van gemetastaseerd mammacarcinoom of prostaatcarcinoom.

Lynoral 1 mg (reg. Per 31-3-99 doorgehaald)

- Palliatieve behandeling etc.;
- Als "morning-after" pil.



..12

Organon Nederland bv
Griekenweg 25
5342 PX Oss
Postbus 500
5340 AM Oss
Tel. 0412-666922
Telefax 0412-666931

Mevr. H.T. de Wiljes, apotheker
Hoofdweg 448
9765 CW Paterswolde

Antonius Deusinglaan 1
9713 AV Groningen
Telefoon (050) 363 33 32
Telefax (050) 363 27 72
e-Mail: WEWI@FARM.RUG.NL

24 mei 2000

Ref.: 00/062/es

VR 99/22

Interview

Geachte mevrouw de Wiljes,

De Wetenschapswinkel Geneesmiddelen is samen met het DES-actiecentrum bezig met een onderzoek naar groeiremming van lange meisjes. We proberen het therapiebeleid door de jaren heen voor groeiremming van lange meisjes in Nederland in kaart te brengen. Hiervoor zoeken we contact met kinderendocrinologen, patiënten, apothekers en de farmaceutische bedrijven.

Graag zouden we van uw lange ervaring als apotheker gebruik willen maken en met u van gedachten willen wisselen over de farmacotherapie bij groeiremming. We hebben begrepen van collega's uit de stad dat u nog steeds zeer belangstellend bent als het gaat om farmaceutische professie.

Uit onze gesprekken en literatuur blijkt tot nu toe dat vanaf 1968 is men in Nederland begonnen met de behandeling van lange meisjes. Aanvankelijk was Premarin® het gebruikte middel bij deze therapie, maar men stapte geleidelijk over op Lynoral® (100 of 200 µg dagelijks, in combinatie met een progestatum gedurende de eerste 12-14 dagen van de maand). We zouden graag willen weten wat u zich kunt herinneren van het verstrekken van deze medicatie voor groeiremming.

We hopen dat u ongeveer een half uur vrij kunt maken voor het afnemen van een interview. De interviews worden afgenomen door Leander Wemmenhove, vierdejaars student farmacie. Over enkele dagen neemt hij contact met u op, om te horen of het mogelijk is een afspraak te maken.

Hoogachtend,



Drs. E.S. Schaafsma
Coördinator
Geneesmiddelen



Prof. Dr. L.T.W. de Jong-van den Berg
Hoogleraar Sociale Farmacie & Wetenschapswinkel
Farmaco-epidemiologie

Bijlage 3: Interviews

- artsen**
- patienten**
- moeders**

Welke literatuur gebruikt men om op de hoogte te blijven van de laatste ontwikkelingen?

Dat waren de bulletins van de Groeistichting. Bovendien kon je ze opbellen. En er zijn ook altijd vertegenwoordigers geweest op de jaarlijkse congressen van Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Dus dat was goed binnen de vereniging geregeld. Binnen de vereniging had je bovendien secties. Je had de sectie Endocrinologie, daar hoorde de Groeistichting ook min of meer bij. Veel leden van de sectie zaten in de Groeistichting. Maar ook andere velden, zoals nierziekten, longziekten, maagdarmpjes, pasgeborenen waren in secties verdeeld. En iedere sectie had dus zijn mix van universitaire kinderartsen, maar ook niet-universitaire kinderartsen. Daar werd de deskundigheid dus gebundeld.

Dus het materiaal kan ik daar dus terugvinden?

De Groeistichting heeft een goed archief, want ze zijn natuurlijk door hun contacten met de industrie aanspreekbaar. Ik ben er bijna zeker van dat je dat daar moet kunnen vinden. Er zijn twee namen die je in verband daarmee moet onthouden: de ene is dan Jan-Maarten Wit, en zijn voorganger daarvan als voorzitter van de Groeistichting, dat is Prof. Dr. Stoeltinga uit Nijmegen.

Weet u ook hoe de behandeling er globaal uitzag?

Geen idee. Ik ben al heel vroeg gespecialiseerd in kindernierziekten. Ik kan uit mijn persoonlijke ervaring geen enkele patient voor de geest halen, waarbij we dat echt geïndiceerd hebben. Dat komt nu natuurlijk iets meer voor, omdat door het ontbreken van infectieziekten en de overmatige voedingstoestand van de jeugd iedereen vrij snel omhoog schiet.

Dan kunt u waarschijnlijk ook niet vertellen hoeveel er jaarlijks behandeld werden?

Nee. Het was toen een handvol per jaar.

Hoe staat u zelf tegenover de groeiremmende behandeling van 'tall girls'?

Niet doen. Ja, tenzij echt hele erge extreme toestanden worden. En dat kun je dus met een follow-up van skeletleeftijd heel aardig uitplotten.

Tegenwoordig is het zo dat wanneer een meisje langer dan 1.85 m dreigt te worden, er een groeiremmende behandeling wordt overwogen?

Waarom zou je dat doen? Ik ben daar vrij duidelijk in. Je moet dan met dat meisje zelf praten, en vaak valt die eindlengte dan toch nog mee. Als je een goeie lengtepredictie hebt, daar begint het allemaal mee, dan geeft de Groeistichting keurig georganiseerd in protocollen weer 'je moet het zo en zo doen'. De skeletleeftijd dan en een jaar later, er is zelfs een computerprogrammaatje voor wat dat keurig uitrekent. En dan heb je een voorspelde lengte plus of min zoveel centimeter. En als je dat dan rustig aan de ouders uitlegt, dan is daar niet zoveel behoefte aan behandeling. Aan de andere kant kan ik mij best voorstellen, dat er meisjes zijn die weten dat ze 2.10 m worden of 2.00 m of 1.90 m dat die daar problemen mee hebben.

En als die meisjes daar dan psychische problemen van ondervinden, vindt u dan een groeiremmende behandeling wel nodig?

Het is relatief nodig, ik denk dat het maar zelden absoluut geïndiceerd is. Het is

Interview Dr. C. Rouwé

Is er in Nederland DES voorgeschreven bij de groeiremmende behandeling van 'tall girls'?

Nee. Nou, in Nederland weet ik niet maar wij hebben het bij mijn weten nooit gebruikt. We hebben het indertijd één keer gebruikt, maar voor een hele andere reden, niet voor lengtegroei remming. Dus wij hebben het hier in Groningen nooit gebruikt.

Zou het kunnen zijn dat er in perifere ziekenhuizen alternatieve therapieën werden gebruikt?

Nee, ik denk het niet. Maar dat weet ik niet zeker. Als je lengtegroei gaat remmen, is dat toch een flinke ingreep en ik denk dat perifere kinderartsen dat ook weloverwogen doen en zich dan gaan richten op de protocollen.

Vanaf welk jaar is men in Nederland begonnen met de groeiremmende behandeling van 'tall girls'?

In Groningen weet ik het wel: in 1968.

Welke literatuur gebruikte u om op de hoogte te blijven van de laatste ontwikkelingen?

Zo snel zijn die ontwikkelingen natuurlijk niet gegaan. Incidenteel werd er wat over gepubliceerd. Ik denk het belangrijkste, en het grootst opgezette onderzoek die van het Sophia Kinderziekenhuis is geweest. Dat hebben ze twee of drie jaar geleden gepubliceerd.

Hoe zag de behandeling er 'globaal' uit?

Zij wordt gemeten, haar ouders worden gemeten. Er wordt een foto van haar hand gemaakt en zo wordt er een schatting van haar eindlengte gemaakt. Als ze dan te groot dreigt te worden, dan is het nog de vraag wanneer met de behandeling wordt begonnen. We hebben een vaste lengte van 1.85 cm.

Wie maakt uiteindelijk de keus of er met de behandeling wordt aangevangen?

Dat zijn de ouders, daar zijn de meisjes te jong voor. Er is een heel enkel meisje die het zelf expliciet aangeeft.

Hoeveel meisjes worden er jaarlijks globaal behandeld?

Dat weet ik niet. Dan moet ik toch echt een gok doen, tussen de 10 en 20 in het AZG. Ik weet niet hoe het landelijk zit.

Weet u hoe ik daar achter kan komen?

Ik denk dat die cijfers er gewoon niet zijn. Je zou kunnen extrapoleren naar Nederland uit hoeveel er in het Sophia Kinderziekenhuis in de beschreven periode zijn behandeld.

Is de methode van behandelen ook veranderd in de loop der jaren?

Ik denk dat het begonnen is op grond van de Amerikaanse literatuur in 1968. Het is niet hier bedacht, dat weet ik wel zeker. Die periode is gestart met 300 µg

Interview Prof. Dr. G.B.A. Stoelinga

Is er in Nederland DES voorgeschreven bij de groeiremmende behandeling van 'tall girls'?

Naar mijn weten, wat ik ook al in de brief had geschreven, nergens nooit. Bij mijn weten was het altijd ethinylestradiol.

Hoe zag de behandeling er in Nijmegen uit?

Aanvankelijk deed ik het met Premarin, een geconjugeerd oestrogeen. En later ben ik overgegaan op ethinylestradiol, dat zou iets natuurlijker zijn. Maar als je nu de boeken er op naleest is het nog altijd twijfelachtig of ethinylestradiol werkelijk beter is.

Heeft de Groeistichting ook een rol gespeeld bij de groeiremming?

De Groeistichting is in principe alleen voor groeihormoonbehandeling geweest. Maar in het kader van de Groeistichting was het altijd een beperkte groep mensen die elkaar steeds tegenkwamen, en die ook groeiremming verrichten. Dus niet officieel in de Groeistichting, maar wel in het circuit van mensen die daar steeds kwamen. Het waren altijd dezelfde mensen die daar destijds samenwerkten en dat nu nog doen.

Wordt de behandeling ook in perifere ziekenhuizen uitgevoerd?

Een aantal zullen het doen.

Weet u ook vanaf wanneer ze dat al doen? Was dat ook al vanaf 1968?

Nee, in 1968 was deze behandeling toch vrij nieuw. De Kindergeneeskunde was van oudsher een geheel, en geleidelijk hebben daarbinnen deelspecialismen zich ontwikkeld: kindercardiologie, kinderneurologie, kindernefrologie. En zo is er ook kinderendocrinologie gekomen, die dat dan in het begin met elkaar bespreken, en geleidelijk aan breidt dit zich over de periferie uit. Er is bijvoorbeeld een assistant-in-opleiding geweest, die heeft dit gezien en gaat het dan ook zelf ook toepassen. En sommige algemene ziekenhuizen zullen dit dan doen en andere niet. Dit hangt een beetje af van de specifieke activiteiten van het ziekenhuis.

Maar dan zullen ze gebruik maken van hetzelfde behandelingschema?

Dat lijkt mij over het algemeen wel hetzelfde behandelingschema. De schema's in de universitaire en perifere klinieken zien er over het algemeen wel hetzelfde uit.

Er zijn toch wel wat verschillen in doseringen? In Groningen gebruiken ze bijvoorbeeld een dosering van 100 µg ethinylestradiol, terwijl er in andere ziekenhuizen gebruik wordt gemaakt van 200 µg. Hoe is dat in Nijmegen geregeld?

In Nijmegen gebruiken we een dosering van 200 µg ethinylestradiol. Maar er zijn ook mensen die 300 µg gebruikt hebben.

Er is dus geen vast protocol?

Nee, het is altijd de vraag 'wat is reëel?', 'wat werkt?' en hoger moet je niet gaan.

perspectief nog niet zo goed zien hoe ze er uiteindelijk uit komen, en je kunt een redelijke prognose maken, dan kun je zeggen 'ja, die is wel erg groot en als ze er nou zo grote problemen mee heeft, dan moeten we er misschien maar iets aan doen'. Het aantal zal dan toch wel zo'n 80 per jaar zijn geweest.

Werden die 80 meisjes ook allemaal behandeld?

Nee, die 80 meisjes werden gediagnostiseerd als lange meisjes, maar niet allemaal behandeld.

Wat waren nou redenen om ervoor te kiezen om te behandelen?

De grote problemen die ze hebben met hun lengte en hun perspectief van lengte. En nogmaals da's heel lastig voor een twaalfjarige. Je moest ook heel erg oppassen dat je niet de moeders ging behandelen, want meestal hebben ze lange moeders en die moeders hadden dan problemen en die kwamen dan met hun dochter.

De keus voor behandelen ligt toch uiteindelijk bij de ouders?

Nou, eigenlijk bij de kinderen, want het is toch wel hun lengte. En we proberen vooral niet de ouders te behandelen. Soms viel die prognose ook wel mee, voor de kinderen in hun generatie. Je probeerde dus serieus de vraag van het kind te behandelen, en dat is niet altijd congruent met die van de ouders. Het kon best zijn dat de ouders daarop aandrongen en de kinderen daar heel aarzelend tegenover stonden.

Toch hoorde ik van dr. Rouwé uit Groningen dat de eindbeslissing bij de ouders lag?

Dat is ook wel zo, maar je kunt natuurlijk bij het praten wel heel goed een indruk opdoen van wat het kind nou uiteindelijk wil. En bij twaalf jaar moeten de ouders de beslissing, geloof ik, ook nog officieel nemen. Bij twaalf tot zestien is het een gemeenschappelijke besluitvorming. En het kind moet de tabletten slikken, dus je moet het met het kind goed eens worden. Dus als het meisje het zelf niet wil, nou dan moet je het niet doen en dan moet je de moeder, of de ouders, overtuigen dat het voor dit kind niet geschikt is. En nogmaals, je moet dus een redelijke prognose kunnen maken. En moeders moeten niet met lange mannen trouwen...

Vindt u ook dat er meer aandacht besteed moet worden aan de psychologische factoren?

Die spelen de belangrijkste rol. De somatische klachten spelen geen grote rol, tenzij ze nou werkelijk heel erg voorover gebogen gaan lopen. De klachten zijn voornamelijk psychisch. En waar je ook voor uit moet kijken, en da's een kwestie van goed doorpraten en berekenen, er komen vaak meisjes die vroeg in de puberteit zijn gekomen. Die met twaalf jaar erg vroeg zijn, en bovendien erg lang zijn, en in weze helemaal niet zo groot zullen worden, omdat ze al een groot stuk van hun lengte gepakt hebben. En het is natuurlijk waar, dat wanneer je naar een groep 8 kijkt, er een aantal meisjes torenhoog bovenuit steken, maar een aantal ervan is al volledig uitgegroeid.

Maar dat wordt toch meegenomen in de lengtepredictie-modellen?

Jawel, die modellen zijn er wel, maar die moet je dus weer aan ouders en kind uitleggen. En soms valt dat wel heel erg mee, maar er zijn natuurlijk wel een aantal meisjes die er bij gebaat zijn als er een aantal centimeter afgaat.

Antwoorden Prof. Dr. S.L.S. Drop (per e-mail)

Is er in Nederland DES voorgeschreven bij de behandeling van lange meisjes?

Neen. Voor zover mij bekend is dit niet gebeurd. In ieder geval niet sedert 1978. U begrijpt dat het moeilijk is een absoluut generale opmerking te maken. Eventueel nog nadere informatie te verkrijgen bij inmiddels emeritus hoogleraren prof. Dr. R. Steendijk (thans woonachtig in Driebergen) of Prof.dr. J. van der Werff ten Bosch (huidig adres mij niet bekend wellicht via afd Endocrinologie en Voortplanting EUR te verkrijgen). Er zijn verschillende publicaties van hem oa in Netherlands J Medicine.

Is men in Rotterdam ook in 1968 begonnen met de groeiremmende behandeling bij 'tall girls'?

Ja. Door prof. Dr. HKA Visser

Heeft de Groeistichting een rol gespeeld bij de groeiremmende behandeling?

Neen. De groeistichting hield zich met GH distributie ivm GH deficiëntie bezig.

Welke literatuur gebruikte u om op de hoogte te blijven van de laatste ontwikkelingen?

De gangbare mn europese. Binnen Eur Soc Ppediatric Endocrinology(ESPE) verband werd op Europees niveau gegevens uitgewisseld.

Hoe zag de behandeling er 'globaal' uit (algemeen beeld, dosering, wie nam de uiteindelijke beslissing om met de behandeling aan te vangen)?

Zie proefschrift De Waal 1996. Hierin wordt de "oude" literatuur besproken oa Reeser M et al Eur J Pediatr 132: 37 1979 er is een nederlandse publicatie van Visser en van den Brande uit deze tijd.

Indien er gebruik is gemaakt van Premarin bij de behandeling, waarom is men overgegaan op Lynoral?

Mij niet bekend. Voor zover ik weet is in Nederland ethinyl estradiol gebruikt.

Worden lange meisjes ook in perifere ziekenhuizen behandeld?

En zo ja, is dit altijd al het geval geweest?

Acht u het mogelijk dat er in bepaalde perifere ziekenhuizen gebruik werd gemaakt van een afwijkend behandelingschema?

Zelden. Er zijn enkele niet academische kinderartsen met endocrinologische/groei belangstelling (geweest). Nu zijn er waarschijnlijk meer die zelf behandelen, doch vaak in overleg met een acad centrum

Kunt u een schatting maken van het aantal meisjes dat jaarlijks werd behandeld voor grote gestalte? En indien u hier geen antwoord op kunt geven, hoe kunnen we erachter komen?

Vind ik erg moeilijk te beantwoorden. Er bestaat geen formele registratie. Individuele centra hebben het wellicht bij gehouden.

Wanneer het onderzoek een langere periode dan 10 jaar zou bestrijken, verwacht u dan dat de resultaten wezenlijk anders zouden worden?

Ik verwacht van niet, althans heb ik er geen aanwijzingen voor. Zie 20.

Om welke reden(en) stopte 3% van de vrouwen met de therapie?

Versillend . gebrek aan compliance , toename eetlust, gewicht, hyperpigmentatie tepels etc.

Zijn de vrouwen in dit onderzoek allemaal afkomstig uit dezelfde behandelperiode?

Ja, zoals aangegeven.

Komt er ook een vervolg op dit onderzoek?

Het ligt nadrukkelijk in de bedoeling een enquête te organiseren.

Hoe generaliseerbaar is dit onderzoek? (Geldt dit voor heel Nederland?)

Ik denk het wel, althans ik heb geen aanwijzingen voor het tegendeel

Wanneer uit vraag 1 blijkt, dat dit ook werkelijk is gebeurd, dan leidt dit tot de volgende vragen:

Was DES de eerste keus?

Werd er destijds gewaarschuwd voor de bijwerkingen van DES?

In welke dosering werd DES voorgeschreven?

Tot welk jaar werd er DES voorgeschreven?

Hoe werd er gereageerd op de negatieve berichten van DES?

Kunt u een schatting maken om welke aantal patienten dit ging?

22- 26 Niet van toepassing.

NB nadere detail informatie betreffende de retrospectieve studie bij Dr W. de Waal, thans kinderarts in het Diaconessenhuis te Utrecht.

> 8) Wat zijn de positieve punten van de behandeling? En wat de
> negatieve?

Geen positieve punten. Negatief vooral al die ziekenhuisbezoeken en dan uiteindelijk voor niets.

Achteraf voel ik me echt een proefkonijn en nu ik allemaal informatie heb gehoord en gelezen over groeiremmers, zal ik het zeker iedereen afraden. In het AMC, in samenwerking met de Contactgroep Marfan, zijn ze bezig met een onderzoek naar de effecten van groeiremmers. In maart heb ik een voorlopig resultaat gezien en die resultaten waren niet goed. Ze hadden nog te weinig personen om echt conclusies te kunnen trekken. In het ziekenhuis worden gegevens vernietigd na 10 jaar en voor het onderzoek hebben ze ook de handfoto's nodig. Vooral bij Marfanners is het uiteindelijke resultaat slecht.

Antwoorden moeder 1

1. *Werd u volledig ingelicht over de behandeling door de behandelend arts?*

Het is nooit tot een behandeling gekomen, dus is het ook niet nodig geweest om volledig ingelicht te worden.

2. *Wat deed u beslissen om niet aan te vangen met de behandeling? Heeft uw dochter hier ook een aandeel in gehad?*

We kregen een brief van het AZG (Academisch Ziekenhuis Groningen), waarin duidelijk werd uitgelegd dat het niet nodig was om tot behandeling over te gaan. De voorspelling was dat ze ongeveer 1.80m zou worden en dit was een lengte, waarbij ze niet behandeld hoefde te worden.

3. *Had u het gevoel dat de behandelend arts u vrij liet in uw beslissing?*

Jazeker, zoals ik al zei werd het de hele situatie goed uitgelegd in de brief.

4. *Hoe denkt u achteraf over de beslissing?*

Een prima beslissing. Hoewel ik wel van een lange collega weet dat het lang zijn enkele problemen met zich mee kan brengen.

De Wetenschapswinkel Geneesmiddelen verricht onderzoek voor maatschappelijke organisaties zoals bijvoorbeeld patiëntenverenigingen, vrouwengroepen en ouderenorganisaties. Doel hiervan is wetenschappelijke kennis toegankelijk te maken voor een breed publiek. De Wetenschapswinkel is een onderdeel van het opleidings- en onderzoeksinstituut Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

Dit onderzoek is uitgevoerd bij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen in opdracht van DES actie- en informatiecentrum te Utrecht.

De studie is uitgevoerd door Leander Wemmenhove, als afstudeeropdracht van de opleiding Farmacie van de Rijksuniversiteit Groningen. Het onderzoek is begeleid door Drs. Evelyn Schaafsma, coördinator van de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen, en Prof. Dr. Lolkje de Jong – van den Berg, hoogleraar sociale farmacie en farmaco-epidemiologie.

De resultaten van dit onderzoek zijn samengevat en beschikbaar via onze website:
www.farm.rug.nl/wewi

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met:
De wetenschapswinkel Geneesmiddelen
A. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN
T 050-363 33 32
F 050 363 27 72
E wewi@farm.rug.nl

Voor vragen over DES kunt u contact opnemen met het DES actie- en informatiecentrum:
T 030-251 81 60
www.descentrum.nl



Oplage van deze afstudeerscriptie: 15 stuks.

Met dank aan Marit van Vliet voor de illustraties.