

rend werken. Dit betekent dat de huisarts andere vaardigheden zal moeten ontwikkelen om tegemoet te komen aan de veranderde situatie van morgen en overmorgen.

– De behoefte van de cliënt aan veiligheid moet worden gehonoreerd. Nu door continuïteit niet voldoende veiligheid (meer) kan worden geboden, moet de huisarts door zijn kundigheid en zijn vaardigheid in het hanteren van relaties, door gesprekstechniek en door zijn houding, veiligheid bieden.

– Continuïteit van de behandeling is van het grootste belang en terwille hiervan zal de huisarts vaardigheden moeten hebben in samenwerken met anderen en het effectief overdragen van gegevens en behandeling aan anderen. Hij zal beter moeten leren het samenspel van vele hulpverleners te leiden.

– Voor de geneeskundige behandeling is het van groot belang over gegevens betreffende voorgaande geneeskundige behandelingen te kunnen beschikken. Een goede, overzichtelijke en volledige registratie is daarvoor nodig. Ook voor de behandeling van psychische en sociale problemen zijn gegevens over vroegere gebeurtenissen van belang. De registratie hiervan zal andere (hogere) eisen stellen dan tot nu toe gebruikelijk was (problem oriented registration?).

– Ook de huisarts zal de veiligheid van de continuïteit moeten prijsgeven en het risico van verandering moeten nemen om in de toekomst optimaal te kunnen werken.

*Summary. Continuity: "Concern of the general practitioner". Many view continuity as an important quality of a general practitioner's care, to which great value is attached. Apparently the importance of continuity in a general practitioner's activities is so much taken for granted that little has been published about its factual significance.*

*In this paper an attempt is made to present a detailed analysis of the significance of the continuity concept, in hopes of prompting a discussion. It is demonstrated that the term continuity covers a number of concepts which are important both for the client and for the general practitioner, such as security within the doctor-patient relation. In the stable communities of the past, continuity was an important prerequisite for the functioning of the general practitioner; in the rapidly changing, mobile communities of our times, favourable conditions will have to be created in a different way; and these will demand new skills on the part of the general practitioner.*

Aakster, C. W. Sociologie en gezondheidszorg -beeld en toekomstbeleid. H. D. Tjeenk Willink b.v., Groningen, 1974.

Aalderen, H. J. en W. P. van den Hout. De huisarts, zijn persoon en denken in het geneeskundig proces. Wolters-Noordhoff n.v., Groningen, 1971.

Balint, M. The doctor, his patient and the illness. Pitman, London, 1957.

Bremer, G. J., J. C. van Es en A. Hofmans. Inleiding tot de huisartsgeneeskunde. Stenfert Kroese, Leiden, 1969.

Drogendijk, A. C. Huisartsgeneeskunde in verleden, heden en toekomst. De erven F. Bohn n.v., Haarlem, 1965.

Hoekstra, M. Registratie van hulpverlening. Nationaal Centrum voor Geestelijke Volksgezondheid-Utrecht, 1975.

Litwak, E. en I. Szelenyi. Primaire groepsstructuren en hun functies: familie, buuren en vrienden. (1969) American sociological Review 34, 465-481. (Ook opgenomen in „Hulpverleners en veranderen”, handboek voor psychisch gezondheids- en welzijnswerk.) Van Loghum Slaterus, Deventer, 1975.

Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst. De plaats van de medicus in het eerste echelon. Discussienota van de Commissie Eerste Echelon (1976) Medisch Contact 31, . . . Nederlands Huisartsen Genootschap: Hoe helpt de dokter? Interimrapport door de werkgroep takenpakket. N.H.G., Utrecht, 1975.

Nederlands Huisartsen Genootschap. Woudschotenrapport. N.H.G., Utrecht, 1958.

Pierloot, R. A. De Medische relatie. Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde, Stafleu, Leiden, 1974.

Royal College of General Practitioners: The future general practitioner, hearing and teaching. The British Medical Journal. B.M.A. House, Tavistock square, London, 1972.

Ven, P. van der. Vriend als vijand. Naar een paradoksale therapie. Nelissen b.v., Bloemendaal, 1975.

## Groeiremming bij te lange meisjes door middel van oestrogenen

DOOR DR. L. H. B. M. VAN BENTHEM\*

### INLEIDING

Remming van overmatige groei, vooral bij meisjes toegepast, is niet zo modern als het op het eerste gezicht mag lijken. *Goldzieher* bericht reeds in 1956 over behandeling met oestrogenen om de groei bij lange meisjes te remmen. *Wettenhall en anderen* geven in de *Journal of Pediatrics* een overzicht van vijftien jaar begeleiding en behandeling tussen 1958 en 1973. Alvorens zijn resultaten en die van anderen te bespreken is het van belang vast te stellen wanneer wij van „te” lange meisjes spreken.

\*Uit de afdeling kinderziekten (hoofd Dr. L. H. B. M. van Benthem) van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam.

### TE VERWACHTEN VOLWASSEN LENGTE

In *figuur 1* is de groeicurve afgebeeld voor meisjes van 3 – 20 jaar. Voor elke leeftijd is hierin af te lezen tussen welke grenzen de lengte nog normaal te noemen is; een patiënt die duidelijk langer is dan de zogenaamde 97 percentiel voor de leeftijd komt mogelijk voor groei-remming in aanmerking (97,7 procent komt overeen met tweemaal de standaarddeviatie van het gemiddelde).

Aan de hand van de gemeten lengte, gecombineerd met de skeletleeftijd op dat moment is het mogelijk de te verwachten volwassen lengte (Predicted Mature Height = P.M.H.) tamelijk nauwkeurig te berekenen. Het nauwkeurig meten van de lengte is minder

**Samenvatting.** Door het geven van hoge doses oestrogenen is de te verwachten volwassen lengte van meisjes negatief te beïnvloeden, hetgeen van belang kan zijn bij tieners, die dreigen erg lang te worden. Wanneer de berekening van de te verwachten volwassen lengte aangeeft dat deze meer zal worden dan ongeveer 180 cm, komt in goed geselecteerde gevallen groei-remming in aanmerking. Het gemiddelde resultaat van de groeivertraging wordt in de literatuur opgegeven tussen 3,5 en 4,6 cm. In dit overzichtsartikel wordt nader ingegaan op de verschillende facetten van deze behandeling.

eenvoudig dan men op het eerste gezicht zou menen. Van belang is het dat door opdrukken van het hoofd onder de kaakhoeken, het kind tot maximum

lengte wordt uitgerekte, vooral daar gedurende de dag een geringe verkorting van de lengte optreedt.

De skeletleeftijd wordt als regel gemeten aan het skelet van de linker pols en hand, door deze te vergelijken met de platen in de atlas van *Greulich en Pyle*. *Bayley en Pinneau* stelden tabellen op, waaruit aan de hand van de bepaalde botleeftijd het bereikte percentage van de te verwachten volwassen lengte (P.M.H.) is af te lezen, zodat deze laatste is te berekenen.

De tabellen zijn door genoemde onderzoekers gemaakt, door een aantal kinderen, van wie lengte en skeletleeftijden op regelmatige tijdstippen werden gemeten, te laten uitgroeien en retrospectief de groeiprognoze terug te berekenen (c.q. longitudinaal onderzoek). De methode van *Bayley en Pinneau* is echter semi-quantitatief, daar de berekening wordt uitgevoerd aan de hand van het feit of de botleeftijd méér dan één jaar vóór is op de chronologische leeftijd, respectievelijk à terme is, respectievelijk meer dan één jaar achter is.

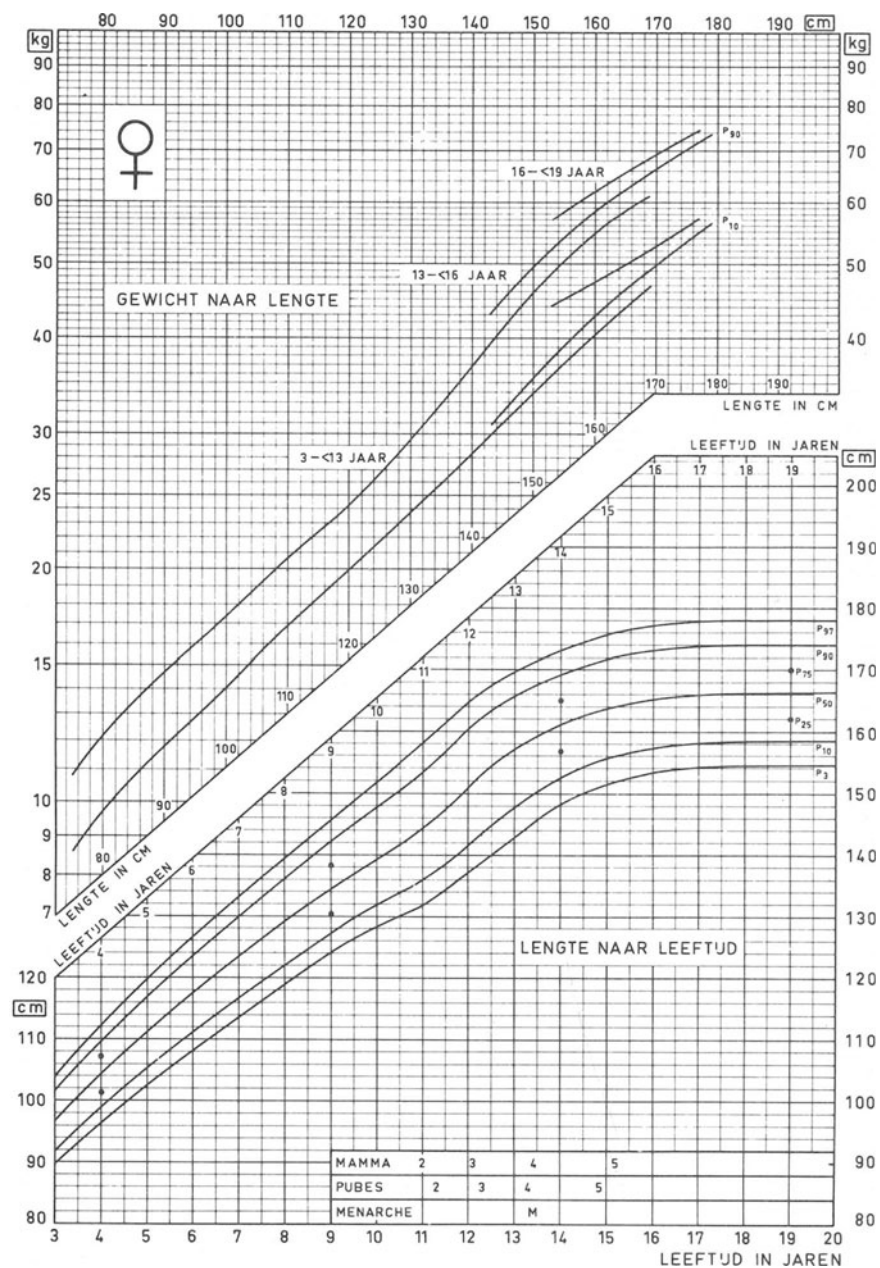
*Tanner en Whitehouse* beschreven in 1962 een nauwkeuriger methode ter bepaling van de skeletleeftijd; zeker geldt dit voor de verbeterde versie door hen in 1975 beschreven (TW-II-RUS methode). Door gebruik te maken van deze laatste methode ter bepaling van de botleeftijd en door tevens het tijdstip van de menarche en de zogenaamde midden-ouderlengte (MOL zie *Steendijk*) in de berekening te betrekken, wordt een nauwkeurige voorspelling van de PMH mogelijk (*Tanner, Whitehouse, Marshall en Carter*).

Toch moet bij gebruikmaking van deze nauwkeurige methode nog rekening worden gehouden met een standaarddeviatie van 2,9 cm bij lengtepredictie van meisjes op de leeftijd van tien jaar, afnemend weliswaar tot 0,8 cm op de leeftijd van vijftien jaar.

In een groep van 58 meisjes tussen negen en twaalf jaar bleek bij 33 de werkelijke volwassen lengte twee cm te verschillen van de voorspelde volwassen lengte; dertien van de overige 25 meisjes waren acht cm langer, twaalf waren twee tot acht cm korter dan voorspeld (*Tanner, Whitehouse, Marshall, Healy en Goldstein*).

Wij moeten concluderen dat voorspelling van de volwassen lengte slechts binnen bepaalde grenzen mogelijk is en dat deze nauwkeuriger wordt naarmate het

Figuur 1. Groeidiagram 3-20 jaar meisjes; lengte naar leeftijd, gewicht naar lengte (Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde T.N.O.).



kind vordert in leeftijd. Uiteraard moet met het voorgaande terdege rekening worden gehouden, wanneer wij ons de vraag stellen of het zinvol is de groei van lange meisjes te gaan remmen door het geven van oestrogenen.

Van belang is voorts een onderste limiet van P.M.H. vast te stellen, boven welke lengteprognose eventuele behandeling is aangewezen. Welke lengte wij als grens aanhouden, respectievelijk welke lengteprognose wij nog als acceptabel aanvaarden, is uiteraard aan subjectieve normen gebonden. *Wettenhall* in Australië houdt als grens aan: 177 cm,

*Schoen en anderen* (Oakland, Californië) behandelen bij een P.M.H. van 182 cm en *Visser* in Rotterdam geeft 180 cm als grens aan. Hierbij mogen wij aantekenen dat de gemiddelde volwassen lengte voor vrouwen in Ned. 167 cm is.

Om welke redenen komen deze lange meisjes in aanmerking om te worden behandeld? Wij kunnen ons ook afvragen, om welke redenen niet alle lange kinderen worden behandeld. Om de laatste vraag het eerst te beantwoorden: Lang niet alle mensen hebben daarvan op enigerlei wijze last, en vragen dan ook niet om behandeling. Ons beleid is dat wij

onze behandeling niet opdringen wanneer deze meisjes bijvoorbeeld om een geheel andere reden onder behandeling komen. Velen weten ook niet, dat behandeling zelfs mogelijk is.

#### INDICATIES

Redenen wel te behandelen, respectievelijk de groei te vertragen en dus de uiteindelijke lengte minder lang te doen zijn, zijn er verscheidene:

1. Vele lange ouders zien met angst hun kind nog langer worden dan zichzelf zijn (seculaire trend).
2. Meisjes, die lang zijn, voelen zich dikwijls „anders” dan hun speelgenootjes en worden ook nogal eens geplaagd met hun lengte. Minder dan kinderen die te klein zijn, voelen zij zich toch duidelijk een uitzondering. Anderen trekken zich terug uit het sociale leven, worden gespannen, geïrriteerd en depressief.
3. Als verdedigingsmechanisme ontwikkelen sommigen een kyfose, waardoor zij korter lijken.
4. De angst voor het vinden van een, wat de lengte betreft, geschikte levenspartner blijkt nogal eens een rol te spelen, zowel bij de patiënt als bij de ouders.

Deze redenen mogen ons inziens aanleiding zijn tot behandeling, wanneer aan een aantal criteria is voldaan:

- A. een redelijke prognose van de uiteindelijke lengte moet mogelijk zijn;
- B. behandeling moet een redelijk resultaat waarborgen;
- C. de groeipotentie moet voldoende zijn om remming toe te laten;
- D. schadelijke bijwerkingen van de behandeling moeten uitgesloten zijn.

Ad A: Over de groeiprognoze spraken wij reeds (P.M.H.).

Ad B: De behandeling met oestrogenen blijkt een lengtevermindering te weeg te brengen tot maximaal ongeveer tien cm (ten opzichte van de voorspelde volwassen lengte). Het gemiddelde resultaat van *Zachman en anderen* is 4,6 cm; *Greenblatt en anderen* 4,5 cm; *Schoen en anderen* 4,3 cm; *Job en Joab* 4,2 cm en *Wettenhall en anderen* 3,5 cm.

Laatstgenoemde onderzoekers toonden aan dat de reductie van de gemeten volwassen lengte ten opzichte van de voorspelde volwassen lengte in een groep van 101 meisjes, die met oestrogenen werden behandeld, significant was ten opzichte van het verschil tussen gemeten en voorspelde volwassen lengte voor een groep van 29 niet behandelde meisjes.

Ad C: Om een redelijk resultaat in lengtevermindering te kunnen bereiken moet er tevens nog een voldoende groeipotentie aanwezig zijn. Onder groeipotentie verstaan wij het nog te groeien aantal centimeters tot de P.M.H. is bereikt. *Wettenhall* houdt hiervoor gemiddeld 6,4 cm aan. Anders gezegd: te late start heeft (uiteraard) weinig zin.

Ad D: Bijwerkingen van oestrogenen:

1. Doorbraakbloedingen, wanneer de therapie wordt gegeven vóór de menarche. Onregelmatige bloedingen na de menarche kunnen worden verwacht. Deze zijn te voorkomen door in de vierde week van de cyclus een progestatum te geven.
2. Donkere verkleuring van de areolae mammae.
3. Misselijkheid, vooral in het begin van de therapie. Deze is te voorkomen door de therapie langzaam tot de uiteindelijk te geven dosis op te voeren. Bij blijvende misselijkheid kan tijdelijke dosisverlaging worden toegepast.
4. Obesitas, eigen aan de puberteit. Vermindering van calorieën-gebruik is dan aangewezen.
5. Trombo-embolische processen.
6. Hypertensie.
7. Leverziekte.
8. Verminderde koolhydraat-tolerantie.

Vóórkomen van vaginaal carcinoom, zoals beschreven bij kinderen van vrouwen, die gedurende de zwangerschap met oestrogenen zijn behandeld, is bij deze behandeling niet gezien. In alle gevallen, waarin vaginacarcinoom werd gemeld, werd gebruik gemaakt van diethylstilboestrol, dat voor groeiremming niet meer wordt gebruikt.

*Wettenhall* beschreef drie meisjes met ovariële cysten, maar trekt de relatie met de oestrogeentherapie in twijfel.

Alvorens te starten met oestrogenen bij te lange tieners is het overigens van belang vast te stellen, dat niet een van de volgende ziekten oorzaak is van de te grote lengte:

1. Gigantisme ten gevolge van eosinofiel granuloom van de hypofyse (acromegalie bij volwassenen).
2. Syndroom van Marfan
3. Homocystinurie
4. Hyperthyreoidie - thyreotoxice
5. Cerebraal gigantisme (Sotos)
6. Testiculaire feminisatie
7. Eunuchoidisme (anovarieel)

Tevens is een diepgaand gesprek met

de tiener en haar ouders noodzakelijk, waarbij de voor- en nadelen uitgebreid worden besproken. Zeker wanneer nog weinig puberteitskenmerken aanwezig zijn, zal een grondige voorbereiding op het intreden van de puberteit moeten plaats hebben. Bij dit gesprek moeten ook de eventueel nadelige gevolgen van behandeling met oestrogenen aan de orde komen.

#### THERAPIE

Over het algemeen beginnen wij met het geven van oestrogenen zo vroeg mogelijk, als blijkt dat het kind te lang gaat worden. Behandeling onder de leeftijd van tien jaar moet echter worden ontraden. Het resultaat van behandeling is overigens beter, naarmate de skeletleeftijd minder ver is voortgeschreden. Toch wordt ook bij laat initiëren van de therapie, ook wanneer de menarche reeds is ingetreden nog duidelijk resultaat verkregen.

De behandeling bestaat uit het geven van Lynoral (ethinyl-oestradiol) in hoge doses. Het doseringsschema voor Lynoral ziet er als volgt uit:

2 weken 0,05 mg per dag;

2 weken 0,15 mg per dag;

daarna 0,3 mg per dag.

In de vierde week van de cyclus wordt een progestatum gegeven in de vorm van  $2 \times 5$  mg Provera (medroxyprogesteron-acetaat).

Tijdens deze behandeling treedt meestal in de tweede of derde maand een onttrekkingsbloeding op. Behandeling wordt voortgezet totdat de groei stopt, respectievelijk totdat de groei is afgeremd tot ongeveer 0,5 cm per jaar. De gemiddelde behandelingsduur voor 87 meisjes door *Wettenhall* was 2,1 jaar met een spreiding van 0,6 tot 4,1 jaar. Van deze therapie met oestrogenen zijn geen ernstige bijwerkingen bekend.

#### CONTROLE

Geregelde controle, aanvankelijk om de paar weken, daarna om de paar maanden is noodzakelijk. Bij deze controle wordt vanzelfsprekend de lengte gemeten, zoveel mogelijk door dezelfde persoon, met dezelfde meetlat en op hetzelfde uur van de dag. Controle van het gewicht zal eventueel aanleiding kunnen zijn tot een voorstel voor dieetmaatregelen. Genoteerd wordt het optreden van (pseudo)-menstruatie en eventueel onregelmatige bloedingen, terwijl tevens de

bloeddruk wordt gemeten. Deze periodieke controles, die bij voorkeur op een voor adolescenten apart spreekuur worden verricht en waar deze tieners meestal zonder de ouders kunnen komen (anders dan op het gewone spreekuur bij de kinderarts) zijn tevens een goede gelegenheid om puberteitsproblematiek, die nogal eens blijkt te bestaan, in een rustige sfeer te bespreken.

Na het staken van de therapie treedt na zes tot twaalf weken weer een normale menstruatie op. Zwangerschap na deze medicatie treedt eveneens normaal op (Crawford).

#### WERKINGSMECHANISME

De wijze van werken van de oestrogenen is nog niet geheel duidelijk. Deze vorm van therapie is ontleend aan de observatie dat een patiënt lijdende aan pubertas praecox, aanvankelijk snel groeit, maar door vroege sluiting van de epifyse schijven een geringe volwassen lengte krijgt.

Remming van de gonadotrofinenproductie onder invloed van oestrogenen (negatief feed-back-mechanisme op de hypofyse) is volgens *Zachman en anderen* zeer onwaarschijnlijk. Hetzelfde geldt voor remming van de productie van groeihormoon. Zeer waarschijnlijk wordt wel de productie van somatomedine onder invloed van oestrogenen geremd, hetgeen een negatieve invloed op de groei heeft.

Zeker wordt de sluiting van de epifyse schijven vervroegd. Dit kan aanvankelijk versnelling van de groei teweegbrengen, maar leidt uiteindelijk tot een verminderde volwassen lengte. Waarschijnlijk door het samengaan van deze beide laatste factoren wordt in het begin van de therapie geen remming van de groei gezien, soms zelfs een geringe toename, totdat de groeiremming de overhand neemt over de skeletrijping.

Volgens *Blunck* is een belangrijke groeivertragende factor, dat onder invloed van oestrogenen gegeven voor het optreden van de menarche, de puber-

teitsgroeispuurt één tot twee jaar wordt vervroegd, waarmede vijf tot tien cm uiteindelijk lengte wordt ingeboet; bij behandeling na het reeds ingetreden zijn van de menarche wordt de reeds begonen groeispuurt ingekort.

De groeisnelheid, elke drie maanden gemeten, bleek volgens *Wettenhall en anderen* en ook volgens *Zachman en anderen* elk kwartaal minder te worden bij de meisjes, die nog niet menstrueerden. De groei bij meisjes, die reeds in de menarche waren bleek vrijwel direct te stoppen.

#### JONGENS

Nog een enkel woord over de groeiremming van te lange jongens, waarvoor overigens veel minder belangstelling van de zijde van de jongens bestaat. *Prader* houdt als grens aan een P.M.H. van minstens 195 cm en overigens dezelfde criteria als bij de meisjes. Hij behandelde 29 jongens gemiddeld 1,2 jaar met een depot-testosteron-preparaat (Triolandreen 2 × 500 mg intramusculair per maand). De bereikte volwassen lengte lag 5,4 cm onder de P.M.H. Acht niet behandelde jongens weken praktisch niet af van hun voorspelde lengte. Het volume van de testes neemt tijdens deze behandeling af als uiting van een remming van de gonadotrofinen. Normalisatie treedt op na staken van de behandeling in 1 - 1½ jaar.

#### BESLUIT

Ik zou willen eindigen met een uitspraak van *Zachman*: groeiremming door middel van oestrogenen is onfysiologisch, kan onnodig zijn, is mogelijk schadelijk, maar is voor geselecteerde patiënten, vooral psychosociaal gezien, in een aantal gevallen welkom en soms zelfs sterk geïndiceerd.

*Summary. Growth inhibition by means of oestrogens in girls of excessive height. The predicted mature height of girls can be negatively influenced by administration of large*

*doses of oestrogens; this can be of importance for teenage girls who threaten to become too tall. Growth inhibition can be contemplated in selected cases when calculation of the predicted mature height indicates that this will exceed about 180 cm. The mean result of growth inhibition is reported in the literature as being between 3.5 and 4.6 cm. Various aspects of this treatment are discussed in this survey.*

Bayley, N. en S. Pinneau (1952) *J. Pediat* 40, 432.

Blunck, W. (1975) *Mschr. Kinderheilk.* 123, 324.

Crawford, J. D. In: Gellis, S. S. & B. M. Kagan. *Current Pediatric Therapy*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1973.

Goldzieher, M. A. (1956) *J. clin. Endocr.* 16, 249.

Greenblatt, R. B., P. G. Mc. Donough en V. B. Mahesh (1966) *J. clin. Endocr.* 26, 1185.

Greulich, W. W. en S. I. Pyle. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Second edition Stanford University Press, Stanford, 1959.

Job, J. C. en M. Joab (1974) *Arch. franç. Pédiat.* 31, 437.

Prader, A. (1975) *Mschr. Kinderheilk.* 123, 328.

Schoen, E. J., I. L. Solomon, O. Warner en J. Wingerd (1973) *Amer. J. Dis. Child.* 125, 71.

Steendijk, R. (1974) *Ned. T. Geneesk.* 118, 1663 en 1705.

Tanner, J. M., R. H. Whitehouse en M. J. R. Healy. A new system for estimating skeletal maturity from the hand and the wrist, with standards derived from a study of 2600 healthy British children. Parts I and II Centre International de l'enfance, Paris, 1962.

Tanner, J. M., R. H. Whitehouse, W. A. Marshall, M. J. R. Healy en H. Goldstein. *Assesment of skeletal maturity and prediction of adult height: TW2 method*, Academic Press, New York, 1975.

Tanner, J. M., R. H. Whitehouse, W. A. Marshall en B. S. Carter (1975) *Arch. Dis. Childh.* 50, 14.

Visser, H. K. A. *Boerhaave-cursus*, Leiden, 1974.

Wettenhall, H. N. B., Christine Cahill en A. F. Roch (1975). *J. Pediat.* 86, 602.

Zachman, M., A. Ferrandez, G. Mürset en A. Prader (1975) *Helv. paediat. Acta* 30, 11.