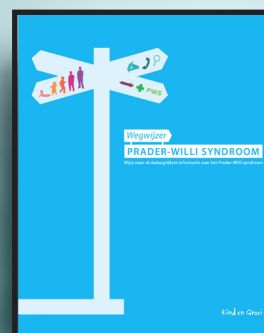
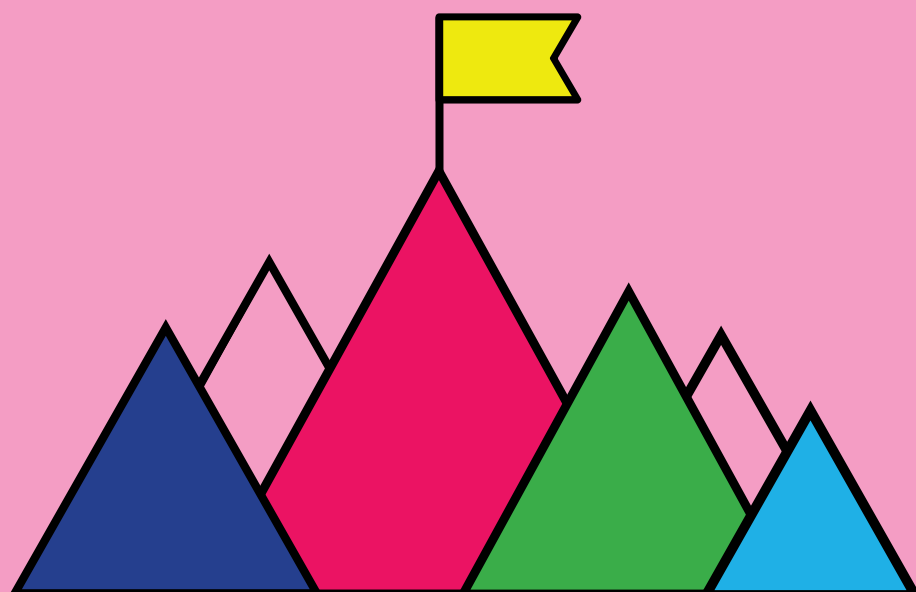


Jaarverslag

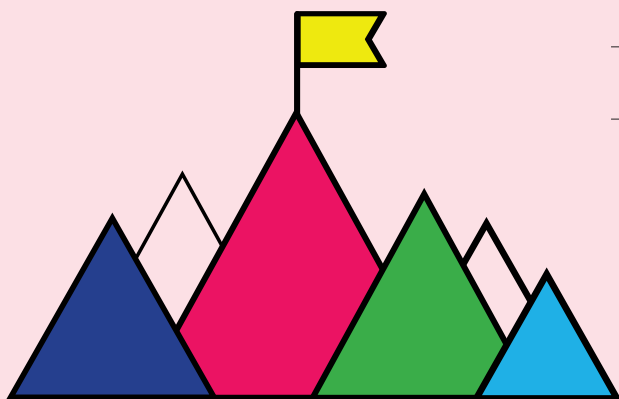
Stichting Kind en Groei



2015



Kind en Groei



Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam, Nederland
Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam, Nederland

T +(31) 10 22 515 33

F +(31) 10 22 501 33

E info@kindengroei.nl

www.kindengroei.nl

KvK 41200060

Bankrekening NL78 ABNA 0537142185

Stichting Kind en Groei is hét landelijke kenniscentrum op het gebied van (ab)normale groei en ontwikkeling van kinderen. De stichting streeft de volgende doelstellingen na: het bevorderen van onderzoek naar groei- en ontwikkelingsstoornissen bij kinderen, het evalueren van bestaande en nieuwe behandelmethoden voor kinderen met groei problemen en het adviseren van patiënten, ouders en artsen over dit onderwerp. Zodoende concentreert de stichting zich op drie hoofdtaken: wetenschappelijk onderzoek, de indicatiestelling, monitoring en registratie van groeihormoonbehandeling bij kinderen en het delen van kennis met belanghebbenden.

Voorwoord

Hoogtepunten

In 2015 hebben we weer bergen werk verzet en hebben we veel bereikt waar we trots op zijn. In dit jaarverslag doen we daarom niet alleen verslag van onze activiteiten van het afgelopen jaar, maar staan we tevens stil bij enkele van onze behaalde hoogtepunten.

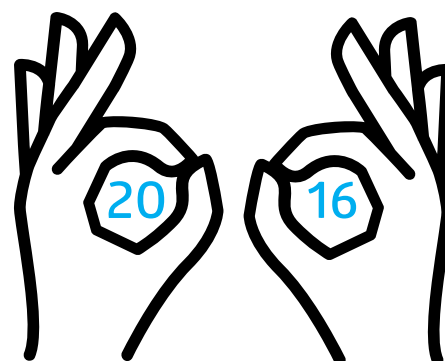
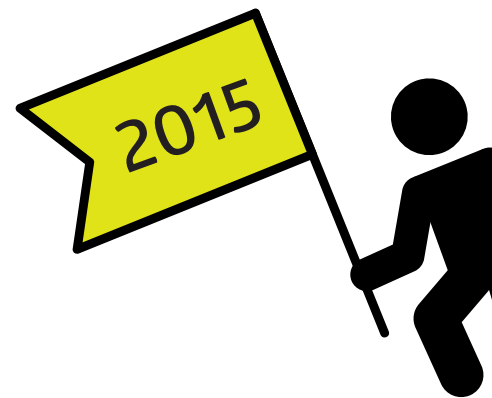
Zo zijn we bijvoorbeeld erg trots op de totstandkoming van het Expertisecentrum PWS. In april 2002 startte Stichting Kind en Groei met de eerste Landelijke wetenschappelijke studie naar het Prader-Willi syndroom. En nu, bijna 15 jaar later, is onze kennis en ervaring en de vraag naar ondersteuning zo gegroeid dat een centrale plek hiervoor niet kon uitblijven. Met verschillende partijen is hard gewerkt aan de realisatie van het Expertisecentrum PWS op 2 locaties; Rotterdam (Erasmus MC) en Nijmegen (Radboud UMC). We hopen dat we de zorg voor kinderen met PWS hierdoor nog meer kunnen verbeteren.

Verder leest u in dit jaarverslag over nieuwe studies, verschillende promoties en publicaties en de laatste resultaten uit onze onderzoeken. Ook geven we alvast een vooruitblik op onze activiteiten in het komende jaar.

Prof. Anita Hokken-Koelega
Directeur Stichting Kind en Groei

Inhoudsopgave

- 4 Hoogtepunten in 2015
- 6 Geschiedenis Stichting Kind & Groei
- 9 Over Stichting Kind & Groei
- Onze activiteiten in 2015
- 10 ▶ Informatievoorziening
Expertisecentrum PWS
- 12 ▶ Indiciestelling en monitoring
- 16 LRG
- 18 ▶ Onderzoek
 - Prader-Willi syndroom studies 19
 - SGA studie 25
 - SAGhE studie 27
 - GeNeSIS studie 28
- 30 Personeel
- 31 Financieel overzicht
- 32 Vooruitblik op 2016
- 34 Publicaties in 2015



Hoogtepunten

In 2015

Het Expertisecentrum PWS

De afgelopen jaren is er door verschillende partijen hard gewerkt aan de totstandkoming van een Expertisecentrum voor het Prader-Willi syndroom. In 2015 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het Expertisecentrum PWS officieel geaccrediteerd. Dit betekent dat het Expertisecentrum volgens wet- en regelgeving op het gebied van onafhankelijkheid, deskundigheid en betrouwbaarheid competent is bevonden. Lees meer over het Expertisecentrum PWS op [blz 10](#)

Promoties

In 2015 promoveerden Sinddie Lo en Nienke Bakker op resultaten uit de PWS studie. Sinddie deed 4 jaar lang onderzoek naar psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen bij kinderen en jongvolwassenen met het Prader-Willi syndroom en het effect van groeihormoonbehandeling hierop. Nienke keek naar de langetermijneffecten van groeihormoonbehandeling bij kinderen met Prader-Willi syndroom, van baby tot volwassene.

Symposium PWS

In 2015 vond ook de jaarlijkse PWS informatiebijeenkomst plaats in Rotterdam. Er werd o.a. informatie gegeven over: psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen bij kinderen met PWS, eetlustregulerende hormonen en potentiële behandelingen hiermee, resultaten van de langetermijneffecten van groeihormoonbehandeling, multidisciplinaire zorg voor volwassenen met PWS, ontwikkelingen omtrent het Expertisecentrum PWS en nieuwe ontwikkelingen en praktische adviezen in de begeleiding van kinderen met PWS werden besproken. Ook was er tijd voor vragen van ouders aan het forum en ruimte om in discussie te gaan.



2015

Oxytocine studie

In 2015 is de Oxytocine Study van start gegaan en afgerond. In totaal deden 25 kinderen met PWS van 6 tot 14 jaar mee met het onderzoek. Alle kinderen kregen gedurende 4 weken oxytocine neusspray en gedurende 4 weken een placebo neusspray. Bij kinderen jonger dan 11 jaar vonden we positieve effecten van oxytocine. In vergelijking met placebo waren kinderen tijdens 4 weken oxytocine minder vaak boos of verdrietig en hadden zij minder conflicten. Ook was er minder voedselgerelateerd gedrag. Bij kinderen ouder dan 11 werden de positieve effecten op sociaal gedrag en eetgedrag niet gevonden. Al met al lijkt oxytocine een veelbelovend middel voor kinderen met PWS. Lees meer op [blz 22](#)

Veel publicaties uit PWS Cohort studie

In 2015 zijn er 10 publicaties verschenen die gebaseerd zijn op gegevens uit de PWS Cohort Study. Lees meer op [blz 20](#)

Inclusie Transitiestudie voltooid

Het doel van de PWS Transitiestudie is het evalueren van de effecten van groeihormoonbehandeling versus discontinueren van groeihormoonbehandeling, nadat de volwassen lengte is bereikt. In 2015 waren er 28 jongvolwassenen geïncludeerd in de Transitiestudie. We verwachten dat alle deelnemers de 2-jarige studie begin 2016 doorlopen hebben.

SGA studie

In 2015 werden de langetermijneffecten van gecombineerde GH/GnRHa behandeling op metabole en cardiovasculaire gezondheid gepubliceerd. Lees meer over de SGA studie op [blz 25](#)

Geschiedenis

Stichting Kind en Groei

1969

OPRICHTING NGS

In 1963 kwam een aantal kinderartsen bij elkaar om te discussiëren over groeistoornissen bij kinderen en te proberen behandeling met menselijk groeihormoon voor deze kinderen mogelijk te maken. Daartoe werd **de Werkgroep Groei** opgericht. In 1969 kreeg deze 'groeiclub', zoals zij zichzelf noemden, een officiële status. In maart van dat jaar werd de Werkgroep omgezet in de **Nederlandse Groeistichting (NGS)**. Tot en met 1985 bestonden de taken van de NGS uit: het verzamelen van de hypofysen van overleden mensen, het garanderen van zuiver groeihormoon en het toekennen van het groeihormoon aan de daarvoor in aanmerking komende kinderen.

1990

SUBSIDIE / LRG

Met behulp van een subsidie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport zette de NGS de **Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling** bij kinderen (LRG) op. De gegevens van kinderen die werden behandeld met groeihormoon werden op vrijwillige basis geregistreerd. Met behulp van deze gegevens evalueerde de stichting de behandelingsresultaten van de individuele patiënten, maar ook de effectiviteit en de veiligheid van verschillende behandelingsmethoden in grote groepen patiënten.

1985-
1986

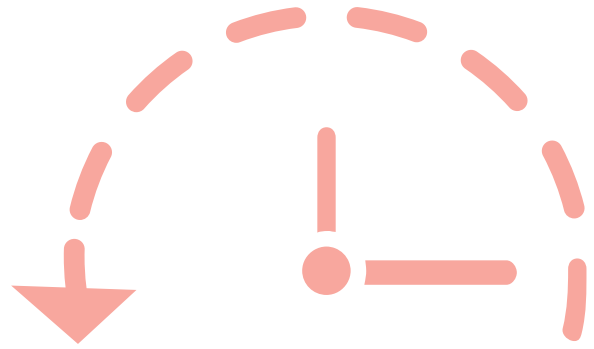
ONDERZOEK GROEIHORMOON

Korte tijd lagen wereldwijd de behandelingen met groeihormoon stil, doordat patiënten ziek waren geworden na gebruik van hypofysair groeihormoon. De stichting realiseerde zich dat de kennis van de effecten van groeihormoonbehandeling minimaal was en besloot om meer onderzoek te doen, mede om oneigenlijk gebruik en misbruik van het groeihormoon te voorkomen.

1990-
1997

VERHUIZINGEN

Aanvankelijk was het plan om de locatie van de NGS om de drie jaar te laten rouleren van het ene academisch ziekenhuis naar het andere. Het eerste ziekenhuis was het Academisch Ziekenhuis Utrecht, daarna volgde het Academisch ziekenhuis Leiden en het Academisch ziekenhuis Rotterdam.



1998

KENNISCENTRUM STATUS

Ministerie van VWS wijst de NGS aan als **onafhankelijk kenniscentrum** om centraal alle aanvragen voor groeihormoonbehandeling bij kinderen te beoordelen; tevens wordt de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij kinderen verplicht gesteld.

2000

VASTE LOCATIE

Verhuizing naar de huidige locatie, Westzeedijk 106 in Rotterdam.

2007

NAAMSVERANDERING

De naam Nederlandse Groeistichting riep regelmatig verwarring op. Om duidelijkheid te scheppen werd de naam in 2007 veranderd in **Stichting Kind en Groei**. De naam en het nieuwe logo moeten duidelijk maken dat de stichting zich inzet voor de groei en ontwikkeling van kinderen.

Kind en Groei

2015

1992

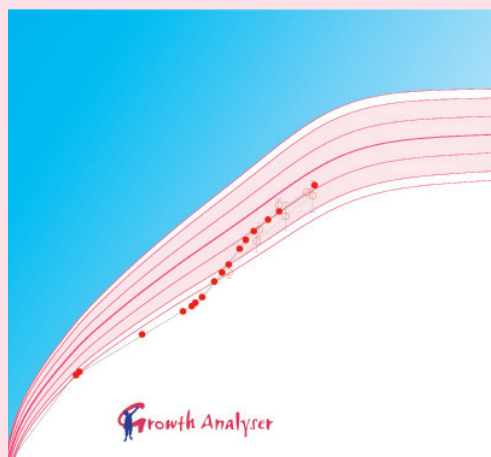
WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Start grote landelijke wetenschappelijke studies, in samenwerking met de Adviesgroep Groeihormoon en kinderartsen in het hele land.

2003

SAMENWERKING

Start samenwerking binnen Europese en internationale studies.



► Growth Analyser

Om artsen, patiënten, ouders en wetenschappelijke onderzoekers van alle opgedane kennis te laten profiteren heeft Stichting Kind en Groei een serie computerprogramma's ontwikkeld onder de naam Growth Analyser. De producten van Growth Analyser helpen om de groei en ontwikkeling van een kind (0-21 jaar) te documenteren, controleren en analyseren. De programma's zijn in eerste instantie bedoeld voor professionals in kindergeneeskunde. Kinderarts-endocrinologen, onderzoekers en diëtisten in binnen- en buitenland maken al veelvuldig gebruik van de software programma's. Maar Stichting Kind en Groei vindt het ook belangrijk om ouders bewust te maken van het groeiproces dat een kind doormaakt. Daarom biedt Growth Analyser ook een gebruiksvriendelijk programma voor ouders en kinderen om de groei en ontwikkeling van een kind te volgen. Growth Analyser is een initiatief van Stichting Kind en Groei, maar Stichting Kind en Groei en Growth Analyser B.V. zijn onafhankelijke organisaties.

www.growthanalyser.org

Over

Stichting Kind en Groei

Stichting Kind en Groei is hét landelijke kenniscentrum op het gebied van normale en afwijkende groei en ontwikkeling bij kinderen. De stichting streeft de volgende doelstellingen na: het bevorderen van onderzoek naar groei- en ontwikkelingsstoornissen bij kinderen, het evalueren van bestaande en nieuwe behandelmethoden voor kinderen met groei problemen en het adviseren van patiënten, ouders en artsen omtrent dit onderwerp. Zodoende concentreert de stichting zich op drie hoofdtaken: wetenschappelijk onderzoek, de indicatiestelling, monitoring en registratie van groeihormoonbehandeling bij kinderen in Nederland en de informatievoorziening aan ouders, kinderen en behandelaars.

Wetenschappelijk onderzoek

Van veel kinderen is niet bekend waarom ze niet goed groeien. Via wetenschappelijk onderzoek wil Stichting Kind en Groei meer kennis verkrijgen over de oorzaken, gevolgen en mogelijke behandeling van (symptomen van) groeistoornissen bij kinderen. Stichting Kind en Groei is een van de weinige organisaties die daadwerkelijk zelf onderzoek doet binnen het kennisgebied dat zij bewaakt. Studies die de stichting in 2015 heeft uitgevoerd zijn: de Prader-Willi studies, de Psychiatric Disorders (PD) studie, de MRI studie, de SGA studie en de SAGhE studie. Voor de GeNeSIS studie verzorgde Stichting Kind en Groei de logistiek in Nederland.

Indicatiestelling, monitoring en registratie van groeihormoonbehandeling bij kinderen

Kinderen bij wie een groeistoornis is geconstateerd kunnen, wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan, in aanmerking komen voor groeihormoonbehandeling. Stichting Kind en Groei beoordeelt de indicatie voor groeihormoonbehandeling voor kinderen in Nederland. Een groeihormoonbehandeling bij kinderen duurt vaak vele jaren. De effectiviteit en veiligheid van de behandeling wordt ook jaarlijks door Stichting Kind en Groei beoordeeld. De beoordeling vindt plaats op basis van voortgangsgegevens die door Stichting Kind en Groei worden verzameld via behandelend artsen en ziekenhuizen. De stichting adviseert de behandelaars ten aanzien van aanvullende diagnostiek en behandeling.

Daarnaast registreert Stichting Kind en Groei als enige organisatie in Nederland, en een van de weinige in de wereld, de gegevens van kinderen die met groeihormoon behandeld worden. Op deze manier ontstaat er een beeld van de korte- en langetermijneffectiviteit en veiligheid van groeihormoonbehandeling bij kinderen. De database van de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG) bij kinderen is daarmee uniek.

Informatievoorziening aan ouders, kinderen en behandelaars

Door het coördineren en uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek en de verantwoordelijkheid voor de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling is Stichting Kind en Groei uitgegroeid tot een kenniscentrum op het gebied van groei en ontwikkeling bij kinderen. De stichting ziet het als haar taak deze kennis zoveel mogelijk te delen met ouders, kinderen en behandelend artsen. Deze informatievoorziening en ondersteuning verloopt via onze medewerkers, maar ook via verschillende media en informatiedagen.

Onze activiteiten

in 2015

De hoofdtaken van Stichting Kind en Groei zijn samen te vatten in de kernwoorden: Informatievoorziening, Indiciestelling & monitoring en Onderzoek. In dit hoofdstuk bespreken we de activiteiten die in 2015 hebben plaatsgevonden en de resultaten die in dit jaar behaald zijn.

► Informatie

Expertisecentrum Prader-Willi syndroom

Bijna 15 jaar geleden, in april 2002, startte de eerste Landelijke Prader-Willi syndroom (PWS) studie waarin de effecten van groeihormoonbehandeling bij kinderen met PWS onderzocht werden. In de loop van de tijd is deze groep studiepatiënten gegroeid tot een groot landelijk cohort met kinderen en jongvolwassenen met PWS en er is door verschillende partijen hard gewerkt aan de totstandkoming van een Expertisecentrum voor Prader-Willi syndroom. In 2015 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het Expertisecentrum PWS officieel geaccrediteerd. Dit betekent dat het Expertisecentrum PWS volgens wet- en regelgeving op het gebied van onafhankelijkheid, deskundigheid en betrouwbaarheid competent is bevonden.

Het Expertisecentrum PWS heeft 2 locaties waar topklinische zorg, wetenschappelijk onderzoek en onderwijs op het gebied van PWS verzorgd worden: het Erasmus MC / Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam en het Radboud UMC in Nijmegen. De zorg en het onderzoek bij kinderen en jongvolwassenen met PWS worden verricht door het PWS-team van Stichting Kind en Groei, in nauwe samenwerking met kinderarts-endocrinologen in het hele land.

Er wordt tevens nog hard gewerkt aan een digitaal Expertisecentrum PWS, dat wordt gemaakt door het Prader-Willi Fonds (PWF), Stichting Kind en Groei, Erasmus MC in Rotterdam, Radboud UMC in Nijmegen, en Stichting Patiëntenorganisatie Prader-Willi syndroom (Stichting PWS). Het Digitaal Expertisecentrum bundelt alle informatie die van belang is voor mensen met PWS, hun ouders en verzorgers, behandelaars en begeleiders.



expertise centrum
prader willi syndroom

prader willi syndroom
expertise centrum

het huis van begrip
Omdat ik iets wil delen met lotgenoten.
Omdat ik iets wil weten over het
het Prader-Willi syndroom.

over het
huis van begrip

nieuws

doneren

wat wil je
weten

wat wil je
delen

Onze activiteiten in 2015

▶ Indicatiestelling en monitoring groeihormoonbehandeling

Indicatiestelling

Groeihormoonbehandeling bij kinderen wordt toegestaan onder bepaalde voorwaarden. Er zijn 6 aandoeningen waarvoor aanspraak gemaakt kan worden voor groeihormoonbehandeling als aan de voorwaarden is voldaan. In dat geval wordt de behandeling ook vergoed door de zorgverzekeraar. Deze aandoeningen zijn:

- Groeistoornissen door een tekort aan groeihormoon (groeihormoondeficiëntie, GHD)
- Groeistoornissen door slecht of niet-functionerende nieren (chronische nierinsufficiëntie, CNI)
- Te kleine lengte bij meisjes met Turner syndroom (TS)
- Kinderen met Prader-Willi syndroom (PWS): vergoeding sinds 2002
- Te kleine kinderen die te klein waren bij de geboorte (Small for Gestational Age, SGA): vergoeding sinds 2005
- Groeistoornis na een stamceltransplantatie (SCT): vergoeding sinds 2007

Aanvragen voor groeihormoonbehandeling worden ingediend door de behandelend kinderarts-endocrinoloog of kinderarts-nefroloog. Na beoordeling door Stichting Kind en Groei wordt een advies uitgebracht aan de zorgverzekeraars. De behandelend arts (de aanvrager) ontvangt een kopie van het advies. Stichting Kind en Groei bracht in 2015 startadviezen uit voor alle zorgverzekeraars met uitzondering van Menzis. VGZ beëindigde per 1 januari 2015 het contract met Stichting Kind en Groei.

In 2015 heeft Stichting Kind en Groei 317 aanvragen voor het starten van groeihormoonbehandeling bij kinderen beoordeeld.

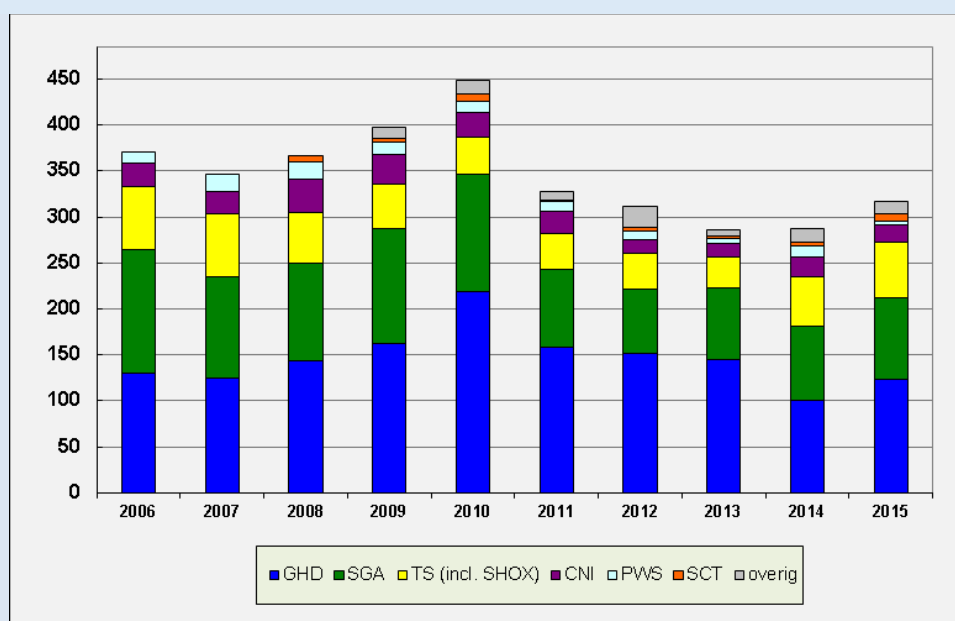
In Tabel 1 wordt de onderverdeling naar de aandoening getoond waarvoor de behandeling werd aangevraagd. Er zijn in 2015 geen nieuwe indicaties voor groeihormoonbehandeling bijgekomen.

Tabel 1. Aantal aanvragen voor start groeihormoonbehandeling, naar indicatie.	
Indicatie	Aantal aanvragen
Groeihormoontekort (GHD)	123
Small for gestational age (SGA)	89
Turner syndroom (TS) *	60
Chronische nierinsufficiëntie (CNI)	19
Prader-Willi syndroom (PWS)	4
Groeistoornis na stamceltransplantatie (SCT)	8
Overig	14
Totaal	317

* incl. SHOX-haploïnsufficiëntie, een aandoening die vergelijkbaar is met Turner syndroom, namelijk een afwijking of ontbreken van een SHOX-gen. Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat de resultaten van behandeling met groeihormoon vergelijkbaar zijn met die bij meisjes met Turner syndroom.

Het aantal aanvragen voor start groeihormoonbehandeling is in 2015 iets gestegen ten opzichte van het voorgaande jaar (Figuur 1).

Figuur 1. Aantal aanvragen voor start groeihormoonbehandeling in de periode 2006-2015, naar indicatie.



Monitoring

De werkzaamheid van de behandeling met groeihormoon wordt jaarlijks beoordeeld. Deze beoordeling vindt plaats op basis van follow-up gegevens die Stichting Kind en Groei ontvangt van de behandelend arts. De arts hoeft voor het continueren niet zelf een aanvraag in te dienen. Soms wordt het advies gegeven om de behandeling voor een kortere periode dan 12 maanden te continueren, bijvoorbeeld omdat de groeirespons slechter is dan verwacht, of om het effect van aanpassingen in de behandeling, zoals een verhoging van de dosering, te kunnen evalueren.

Stichting Kind en Groei bracht in 2015 adviezen voor continueren van de behandeling uit aan alle zorgverzekeraars met uitzondering van Menzis en VGZ. De behandelaar ontvangt een kopie van het advies.

In 2015 werden 1409 beoordelingen voor het continueren van de behandeling verricht. In Tabel 2 wordt de onderverdeling naar indicatie getoond.

Indicatie	Aantal adviezen
Groeihormoontekort (GHD)	680
Small for gestational age (SGA)	407
Turner syndroom (TS) *	206
Chronische nierinsufficiëntie (CNI)	28
Prader-Willi syndroom (PWS)	74
Groeistoornis na stamceltransplantatie (SCT)	8
Overig	6
Totaal	1409

* incl. SHOX-haploïnsufficiëntie.

Forum

Aanvragen worden door één van de deskundigen binnen Stichting Kind en Groei beoordeeld. Zeer moeilijke of complexe aanvragen kunnen worden voorgelegd aan een forum van drie ervaren kinderarts-endocrinologen, waarvan de leden regelmatig rouleren. Zo nodig krijgt de behandelaar adviezen ten aanzien van diagnostiek en behandeling.

In 2015 besprak het forum de gegevens van 47 patiënten voor wie een aanvraag voor starten van de behandeling was ingediend en 9 patiënten die al met groeihormoon werden behandeld.

Van de patiënten die in het forum werden besproken was groeihormoontekort de belangrijkste reden voor groeihormoonbehandeling. Van de 47 aanvragen voor start van de behandeling betrof 49% (23 patiënten) een aanvraag op basis van groeihormoontekort.

Adviesgroep Groeihormoon

De Adviesgroep Groeihormoon is een adviesgroep van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). De Adviesgroep is onderdeel van de Sectie Endocrinologie van de NVK. Leden zijn de kinderarts-endocrinologen in Nederland. De Adviesgroep komt vier keer per jaar bijeen. Stichting Kind en Groei voert het secretariaat van de Adviesgroep.

Stichting Kind en Groei toetst groeihormoonaanvragen aan de richtlijnen van de Adviesgroep, voor indicatiestelling (de startadviezen) en voor de monitoring van de behandeling (de continueringsadviezen).

De richtlijnen van de Adviesgroep zijn gepubliceerd op www.nvk.nl
Ga naar: Kwaliteit > Richtlijnen overzicht > Endocrinologie.



Conny Snickers, monitor

De monitoren van Stichting Kind en Groei zijn zowel betrokken bij de werkzaamheden in verband met de indicatiestelling van groeihormoonbehandeling bij kinderen, als bij de registratie ervan. Daarvoor zijn gegevens nodig van deze kinderen, die soms op locatie moeten worden verzameld uit de patiëntendossiers in de kinderendocrinologische centra. De EPD's zijn verschillend per ziekenhuis en het vraagt flexibiliteit van de monitoren om te werken met de verschillende systemen. Gelukkig zijn de medewerkers in de centra altijd bereid te helpen waar nodig, dat maakt het werken op locatie in de ziekenhuizen prettig.

▶ LRG

De gegevens van kinderen met groeihormoonbehandeling worden geregistreerd door Stichting Kind en Groei in de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij kinderen (LRG).

Registratie

De gegevens in de database worden gebruikt om het effect en de veiligheid van de individuele behandeling te evalueren, een jaarlijks advies uit te brengen ten aanzien van het al of niet continueren van de behandeling, en tevens voor wetenschappelijk onderzoek op het gebied van groeihormoonbehandeling bij kinderen met als doel de kwaliteit en doelmatigheid van de behandeling verder te verbeteren.

Eind 2015 waren in de LRG de gegevens van bijna 6000 kinderen geregistreerd.

Medewerkers LRG

Mw prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog

Mw G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog, coördinator

Mw C. Snickers, monitor

Mw T. van der Linden-Bakx, monitor


Mw S. Poeran, secretaresse

Mw dr. S. de Zeeuw, data manager

Onze activiteiten in 2015

► Onderzoek

Stichting Kind en Groei verricht op verzoek van de Adviesgroep Groeihormoon in samenwerking met Nederlandse kinderarts-endocrinologen een aantal grote (landelijke, Europese en internationale) studies. Een belangrijk doel van deze studies is om meer kennis te verkrijgen over de oorzaken, gevolgen en preventie van groeistoornissen, alsmede de kwaliteit van de groeihormoonbehandeling te verbeteren. Hierdoor kunnen steeds meer kinderen met groei- en ontwikkelingsproblemen opgroeien tot gezonde volwassenen. In dit hoofdstuk zal verslag worden gedaan van de wetenschappelijke studies die Stichting Kind en Groei in 2015 uitvoerde.



Prader-Willi syndroom studies
SGA studie
SAGhE studie
GeNeSIS studie

Marielle van Eekelen, verpleegkundige bij de PWS studie

Ik ben al 14 jaar werkzaam als verpleegkundige bij de Prader-Willi studie, en het is mooi om de kinderen al zo lang te kunnen volgen en te zien hoe ze zich ontwikkelen. Ouders zijn blij met de deelname in de studie en voelen zich gesteund door de goede zorg en begeleiding die we als team proberen te geven. De kinderen komen graag naar Rotterdam voor de jaarlijkse controle en geven daar op hun manier ook blij van. Dit maakt het werken met hen heel plezierig.

Prader-Willi syndroom studies

Onderzoek naar het Prader-Willi Syndroom: de PWS studies

Algemeen

Het Prader-Willi syndroom (PWS) wordt veroorzaakt door een afwijking op chromosoom 15. Het syndroom wordt onder andere gekenmerkt door spierzwakte op jonge leeftijd, vertraagde groei en ontwikkeling, toegenomen interesse in eten met een onverzadigbare eetlust vanaf de leeftijd van ongeveer 4 jaar, vertraagde stofwisseling, verlate puberteit, mentale retardatie, psychosociale stoornissen, gedragsproblemen en ademstilstanden tijdens de slaap.

Studies naar Prader-Willi Syndroom

De Landelijke PWS studie bestond in 2015 uit de volgende onderdelen:

1. **PWS Cohort Studie:** Wijziging van het oorspronkelijke protocol: Multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde groeihormoonstudie bij kinderen met het Prader-Willi syndroom: Effecten op de groei, lichaamssamenstelling, activiteitsniveau en psychosociale ontwikkeling.
2. **PWS Transitiestudie:** Effecten van groeihormoonbehandeling na het bereiken van de eindlengte bij jongvolwassenen met het Prader-Willi syndroom: Een dubbelblinde, multicenter, cross-over studie naar de effecten van groeihormoon versus placebo op de lichaamssamenstelling en psychosociaal gedrag in de transitiefase.
3. **Young Adult PWS studie:** Effecten van groeihormoon na het bereiken van de eindlengte: Een klinische zoektocht naar de optimale dosering van groeihormoon bij jongvolwassenen met PWS.
4. **Infantstudie:** Studie naar het vroege hormonale profiel van kinderen met het Prader-Willi syndroom om de overgang van vroege voedingsproblemen naar obesitas en hyperfagie te ontrafelen.
5. **Observationele ghreline studie**
6. **Hersenstructuur en -ontwikkeling van kinderen met het Prader-Willi Syndroom: een gecombineerde structurele en functionele MRI studie.**
7. **Oxytocine studie:** intranasale toediening van oxytocine bij kinderen met het Prader-Willi syndroom: Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie. Effecten op verzadiging en voedselinname en sociaal gedrag.
8. **Amendementen**
 - a. Psychische stoornissen bij kinderen met PWS: Aanvulling van het oorspronkelijke protocol: Multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde groeihormoonstudie bij kinderen met het Prader-Willi syndroom: Effecten op de groei, lichaamssamenstelling, activiteitsniveau en psychosociale ontwikkeling
 - b. Psychische stoornissen bij adolescenten met PWS: Aanvulling van het oorspronkelijke protocol: PWS Transitiestudie. Effecten van groeihormoonbehandeling na het bereiken van de eindlengte bij jongvolwassenen met het Prader-Willi syndroom: een dubbelblinde, multicenter, cross-over studie naar de effecten van groeihormoon versus placebo op de lichaamssamenstelling en psychosociaal gedrag in de transitiefase.

Momenteel zijn er in totaal 184 patiënten geïncludeerd in de Landelijke PWS studies.

Doelstellingen en resultaten per studie

De PWS
Cohort bestaat
al 14 jaar

1. PWS Cohort

Tegenwoordig nemen de meeste Nederlandse kinderen met PWS deel aan de PWS Cohort Studie. De kinderen worden gevolgd tot ze zijn uitgegroeid. Het doel van de studie is gegevens te verzamelen bij kinderen en jongeren met PWS gedurende groeihormoonbehandeling over een lange periode. De volgende parameters worden onder andere bestudeerd: (volwassen) lengte, gewicht en lichaamssamenstelling, cognitie, psychomotorische ontwikkeling, gedrag en sociaal-emotionele ontwikkeling. Daarnaast wordt gekeken naar de veiligheid van de behandeling, door middel van verschillende parameters (o.a. insulineresistentie, vetmetabolisme, slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen). Aan het eind van 2015 waren er in totaal 171 inclusies geweest in de PWS Cohort Studie en zo'n 115 deelnemers namen nog actief deel aan het PWS Cohort. Er worden nog steeds nieuwe patiënten geïncludeerd.

In 2015 zijn er 10 publicaties verschenen die gebaseerd zijn op gegevens uit de PWS Cohort Studie. Hieronder een greep uit de bevindingen:

- Groeihormoonbehandeling verbetert de botdichtheid vóór de puberteit. Tijdens de puberteit gaat de botdichtheid bij jongeren met PWS achteruit door gebrek aan puberteitshormonen en gebaseerd op deze bevindingen adviseren we om tijdig te starten met behandeling met puberteitshormonen. Uit ons onderzoek is gebleken dat langdurige groeihormoonbehandeling zorgt voor een verbetering van de kwaliteit van leven, het is een veilige en effectieve behandeling.
- Serum IGF-I spiegels worden gebruikt om groeihormoonbehandeling te monitoren. Wij vonden dat het meeste IGF-I gesekwestreerd is in het 150-kDa complex. Een hogere IGF-bioactiviteit werd in jongere groeihormoonbehandelde kinderen met PWS gevonden, maar niet in de oudere kinderen. IGF-bioactiviteit tijdens groeihormoonbehandeling laat een grote variatie zien, met een verstoord verband tussen immunoreactief IGF-I en IGF-bioactiviteit. Dit betekent dat de immunoreactieve IGF-I spiegels in kinderen met PWS geen geschikte indicator zijn om groeihormoon doseringen op te titreren.
- Ouders van kinderen met PWS bleken zeer goed in staat om de energie-inname te reduceren tot zo'n 50% van de dagelijkse energie-inname van gezonde leeftijdsgenoten. Groeihormoonbehandeling was geassocieerd met een lichte toename van energie-inname, maar ook met een verbeterde lichaamssamenstelling en adiponectine spiegels, waaruit een beschermend effect van groeihormoonbehandeling blijkt.
- Jongens met PWS hebben bij de geboorte vaak niet-ingedaalde testikels. Eén van onze studies liet zien dat HCG-behandeling in de meeste jongens met PWS zorgde voor een lagere positie van de balletjes, en in 23% zorgde het voor een goede stabiele positie. In 76% was nog een operatie nodig voor een stabiele goede positie, maar de operatie is door de HCG gemakkelijker.

2. PWS Transitiestudie

Op dit moment is groeihormoonbehandeling geïndiceerd en geregistreerd voor kinderen met PWS ter verbetering van lengte en lichaamssamenstelling, totdat de kinderen uitgegroeid zijn. Als de kinderen minder dan 0,5 cm per half jaar groeien, of als de groeischijven zijn gesloten, is de volwassen lengte bereikt. Uit onderzoek is gebleken dat de effecten van groeihormoonbehandeling op de lichaamssamenstelling omkeerbaar zijn: als groeihormoonbehandeling gestopt wordt, verslechtert de lichaamssamenstelling. Er zijn aanwijzingen dat ook jongvolwassen PWS patiënten baat zouden kunnen hebben bij groeihormoonbehandeling voor een optimale lichaamssamenstelling.

Het doel van de PWS Transitiestudie is het evalueren van de effecten van groeihormoonbehandeling versus discontinueren van groeihormoonbehandeling, nadat de volwassen lengte is bereikt. Er wordt gekeken naar gewicht, lichaamssamenstelling, psychosociaal functioneren,

koolhydraatmetabolisme, lipidenprofiel (onder andere cholesterol) en ademhalingsfunctie gedurende de nacht. Het onderzoek is een dubbelblinde, cross-over studie waarbij groeihormoonbehandeling wordt vergeleken met een placebo. De studieduur is 2 jaar. Dat betekent dat alle jongeren gedurende 1 jaar worden behandeld met groeihormoon, en gedurende 1 jaar met placebo. Zowel de jongvolwassenen, hun ouders en de arts-onderzoekers weten niet wie welk middel in welk jaar krijgt. Na 2 jaar ondergaan alle patiënten een groeihormoon stimulatietest.

In 2015 waren er 28 jongvolwassenen geïncludeerd in de Transitiestudie en werd de inclusie gestopt. Van de 28 jongvolwassenen hebben er inmiddels 26 de studie geheel doorlopen. We verwachten dat de laatste 2 deelnemers de 2-jarige studie begin 2016 doorlopen hebben en dat de statische analyses daarna starten.

3. Young Adult PWS studie

Jongvolwassenen tot en met 30 jaar die de Cohort Studie of de Transitiestudie doorlopen hebben of tijdens de kindertijd minimaal 2 jaar met groeihormoon zijn behandeld, kunnen met groeihormoon worden behandeld in de Young Adult PWS studie (YAP studie). Het doel van deze studie is het bepalen van de beste dosis groeihormoon voor een volwassene met PWS om een zo optimaal mogelijke lichaamssamenstelling te verkrijgen. De groeihormoon dosis wordt bepaald aan de hand van de resultaten van de Dexa-scan en de bloeuitslagen. Er wordt gestart met een groeihormoon dosis van 0,33 mg/m²/dag. We willen nastreven dat de jongvolwassenen hun verkregen lichaamssamenstelling behouden. Daarbij zullen we het psychosociaal functioneren blijven volgen. In 2015 werden er 41 deelnemers geïncludeerd in de YAP studie en de inclusie loopt nog door.

4. Infantstudie

In samenwerking met PWS-centra in Frankrijk, Duitsland, België en Zweden werken we aan dit project. Bij ons en in deze andere landen worden jonge kinderen (leeftijd 0 tot 4 jaar) met PWS geïncludeerd. We volgen deze kinderen om te kijken of en hoe de toegenomen eetlust zich ontwikkelt en kijken of er een verband is met hormonale veranderingen in het bloed. Daarnaast onderzoeken we of er sprake is van minipuberteit bij deze kinderen.

5. Observatieve ghreline studie

In 2013 zijn we gestart met een nieuw project waarbij we in bloedmonsters van kinderen en jongvolwassenen met PWS het hongershormoon ghreline bepalen. De spiegels van kinderen en jongeren met PWS hebben we vergeleken met twee controlegroepen, namelijk gezonde en obese kinderen en jongeren.

Het hongershormoon ghreline stimuleert de eetlust. We hebben onderzocht of ghreline geassocieerd is met de toegenomen eetlust in PWS. Voor dit project werken we samen met PWS-centra in Lyon en in Toulouse. Inmiddels hebben we al veel bloedmonsters verzameld en zijn de eerste analyses gedaan.

In het eerste manuscript is beschreven dat kinderen en jongeren met PWS hogere spiegels hebben van het hongershormoon ghreline. Kinderen en jongeren met PWS die meer interesse hebben in eten, blijken een ongunstigere spiegel te hebben van het hormoon ghreline. Deze resultaten geven handvatten voor verder onderzoek en eventuele behandeling voor de toegenomen eetlust en interesse in eten.

We blijven bloedsamples verzamelen voor de bepaling van ghreline, zodat we in de toekomst longitudinale veranderingen kunnen correleren met de spiegels.

6. MRI studie

De voorlopige resultaten van 25 kinderen met PWS en 72 leeftijdsgenoten zonder PWS tussen 6 en 17 jaar oud zijn geanalyseerd. Er zijn verschillen gevonden in de kwaliteit van witte stof in de hersenen bij kinderen met verschillende subtypes van PWS. Kinderen met een mUPD hebben meer verstoringen in de witte stof dan kinderen met een deletie of afleesstoornis (imprinting centre defect, ICD). Deze resultaten kunnen waarschijnlijk deels de verhoogde kans op psychiatrische problemen bij kinderen met een mUPD verklaren. Vervolgonderzoek zal moeten uitwijzen of er significante verschillen zijn tussen kinderen die later in hun leven psychiatrische problemen krijgen en kinderen die later klachtenvrij blijven. Als deze verschillen al voorafgaand aan het krijgen van een psychose in de hersenen meetbaar zijn, zou het een eerste stap zijn richting vroege individuele interventie en het voorkomen van het ontwikkelen van psychiatrische klachten bij kinderen met PWS.

7. Oxytocine studie

In deze placebo-gecontroleerde studie onderzoeken we of toediening van het hormoon oxytocine bij kinderen met PWS tussen de 6 en 14 jaar, zorgt voor een vermindering van de eetlust en een verbetering in sociaal gedrag. Oxytocine is een hormoon dat wordt gemaakt door neuronen in de hersenen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat oxytocine onder andere invloed heeft op de regulering van de eetlust, het lichaamsgewicht en het sociale gedrag. Bij mensen met PWS is het aantal neuronen dat oxytocine maakt 42% lager dan bij mensen zonder PWS. Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de toegenomen eetlust en het gedragspatroon dat we bij veel kinderen en (jong)volwassenen met PWS zien.

In 2014 is het protocol van de Oxytocine studie goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie en in 2015 is de studie van start gegaan en afgerond. In totaal deden 25 kinderen met PWS van 6 tot 14 jaar mee met het onderzoek. Alle kinderen kregen gedurende 4 weken oxytocine neusspray en gedurende 4 weken een placebo neusspray. Bij ieder ziekenhuisbezoek werd nuchter bloed geprikt en de kinderen werden bij ieder ziekenhuisbezoek gewogen en gemeten. Na het bloed prikken kregen de kinderen een gestandaardiseerd ontbijt. Ouders werden gevraagd vragenlijsten in te vullen over het sociale gedrag en het eetgedrag. Ook werd een DEXA scan en een MRI gemaakt.

In de totale groep van 25 kinderen met PWS tussen de 6 en 14 jaar oud werd geen effect van oxytocine versus placebo op het sociale gedrag, de voedsel inname of de verzadiging gevonden. Bij kinderen jonger dan 11 jaar vonden we wel positieve effecten van oxytocine. In vergelijking met placebo waren kinderen tijdens 4 weken oxytocine minder vaak boos of verdrietig en hadden zij minder conflicten. Ook was er minder voedselgerelateerd gedrag. Bij kinderen ouder dan 11 werden de positieve effecten op sociaal gedrag en eetgedrag niet gevonden. Dit verschil in effectiviteit heeft mogelijk te maken met de dosering van oxytocine, de duur van behandeling of de invloed van puberteitshormonen. Er werden tijdens de studie geen bijwerkingen gezien van oxytocine. Al met al lijkt oxytocine een veelbelovend middel voor kinderen met PWS.

De Oxytocine studie werd gefinancierd door het Prader-Willi Fonds en Stichting Kind en Groei.

8. PD studie

In de PD studie is onderzoek gedaan naar psychiatrische problematiek in 61 kinderen met PWS tussen de 7 en 17 jaar oud. In 2015 zijn 4 publicaties verschenen op basis van gegevens van de PD studie. Hieronder een greep uit de bevindingen:

- Er waren geen kinderen met psychotische symptomen, behalve 2 kinderen die voor start van de studie een psychotische episode hadden doorgemaakt. Oppositioneel opstandig gedrag

komt voor bij 1 op de 5 kinderen met PWS. De meest voorkomende compulsies bij kinderen met PWS zijn verzamelen/verstoppert van spullen, het vasthouden aan een vaste volgorde van hygiënemaatregelen en het vasthouden aan een vast tijdstip voor bepaalde activiteiten.

- Binnen de PD studie is gekeken naar de effecten van groeihormoonbehandeling op dagelijks functioneren en gedrag. Het bleek dat peuters en kinderen met PWS een ontwikkelingsachterstand hebben in hun dagelijks functioneren. Peuters die op een jongere leeftijd gestart waren met groeihormoonbehandeling, hadden na langdurige groeihormoonbehandeling minder vertraging in het dagelijks functioneren dan peuters die later begonnen waren. Groeihormoonbehandeling op de langere termijn heeft dus een positieve invloed op het dagelijks functioneren van kinderen met PWS.
- Probleemgedrag bij kinderen met PWS bleek hetzelfde als bij kinderen met een verstandelijke beperking door een andere oorzaak. Kinderen met PWS vertonen relatief meer sociale problemen binnen probleemgedrag. In tegenstelling tot onze verwachtingen laten onze resultaten geen significante verbetering van langdurige groeihormoonbehandeling op gedragsproblemen zien, maar ook geen verslechtering.
- Visueel-motorische integratie geeft aan in hoeverre het zien en de handmotoriek zijn gecoördineerd. Uit de PD studie bleek dat visueel-motorische integratie erg is moeilijk voor kinderen met PWS. Het opsplitsen van visueel-motorische taken in een individuele visuele of motorische taak vergemakkelijkt de taak en zou dagelijkse vaardigheden, zoals het leren schrijven en tekenen, kunnen verbeteren bij kinderen met PWS.

Medewerkers

Stichting Kind en Groei

Mw. prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog, projectleider

Mw. drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker en studietoördinator

Mw. drs. N.E. Bakker, arts-onderzoeker en studietoördinator

Mw. drs. S.H. Donze, arts-onderzoeker en studietoördinator

Mw. A. Lukoshe MSc, onderzoeker en studietoördinator MRI studie

Mw. drs. S.T Lo, arts-onderzoeker en studietoördinator PD studie

Mw. M. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige

Mw. drs. E. Mahabier, MSc, psychologe

Mw. B. Kerkhof, onderzoeksverpleegkundige

UMC St. Radboud Nijmegen

Mw. dr. A.A.E.M. van Alfen-van der Velden, kinderarts-endocrinoloog

Vincent van Gogh instituut

Prof. dr. W.M.A. Verhoeven

Prof. dr. J.I.M. Egger

Erasmus MC

Dr. D. Fekkes, biochemicus

Jose Bontenbal, verpleegkundige SGA studie

De uitgegroeide kinderen die wij zien zijn erg positief over hun behaalde eindlengte. Bij de verschillende nacontrole momenten benadrukken de kandidaten dat de begeleiding van de arts-onderzoeker en de verpleegkundige daarbij heel belangrijk is geweest. Vooral met de moeilijke momenten tijdens de GH behandeling. Dat doet me goed om te horen. De 5 jaar na stop kandidaten zijn daarom ook erg gemotiveerd om de laatste onderzoeksdag te komen om het "helemaal af te ronden" zoals ze zelf zeggen.

Small for Gestational Age studie (SGA studie)

Onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van langdurige groeihormoonbehandeling in te klein gebleven, SGA geboren kinderen boven de leeftijd van 8 jaar (Nederlandse SGA-studie).

Achtergrond

Een kind is 'te klein' bij de geboorte, indien geboortelengte en/of -gewicht te klein zijn voor de zwangerschapsduur, in medische termen Small for Gestational Age (SGA). Ongeveer 10% van deze SGA geboren kinderen haalt de achterstand in groei niet in en zal te klein blijven. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat groeihormoonbehandeling bij te kleine SGA kinderen veilig en effectief is wanneer wordt gestart op jonge leeftijd (vanaf vier jaar). Het is nog onvoldoende bekend hoe effectief groeihormoonbehandeling is wanneer wordt gestart op latere leeftijd. En mogelijk hebben oudere kinderen baat bij het additioneel uitstellen van de puberteit middels behandeling met gonadotrofine releasing hormoon analoog (GnRHa).

Doelstellingen

De SGA-studie onderzoekt de effectiviteit van groeihormoonbehandeling, wanneer wordt gestart op een leeftijd van 8 jaar of ouder. Twee doseringen groeihormoon (GH) tijdens de puberteit worden vergeleken (de standaarddosering van 1 mg/m²/dag versus dubbele dosering van 2 mg/m²/dag). Daarnaast onderzoekt de SGA-studie de toegevoegde waarde van het uitstellen van de puberteit door middel van 2 jaar GnRHa op de eindlengte. Voor, tijdens en na stop van de behandeling worden diverse veiligheidsaspecten in kaart gebracht.

Methode

Elke 3 maanden worden de kinderen in één van de tien deelnemende Nederlandse centra (Admiraal de Ruyter ziekenhuis Vlissingen, Canisius Wilhelmina ziekenhuis Nijmegen, Catharina ziekenhuis Eindhoven, Erasmus MC Sophia kinderziekenhuis Rotterdam, UMCG Groningen, Isala klinieken Zwolle, LUMC Leiden, Rijnstate ziekenhuis Arnhem, UMC St. Radboud Nijmegen, Zaans Medisch Centrum Zaandam) poliklinisch gezien door de medewerkers van Stichting Kind en Groei, in samenwerking met de lokale kinderarts. De kinderen worden dan gemeten, gewogen en lichamelijk onderzocht.

Sinds 2003 worden kinderen in het kader van de SGA-studie behandeld met groeihormoon, eventueel in combinatie met puberteitsuitstel. Tot en met 2012 zijn 144 kinderen (72 jongens en 72 meisjes) gestart met behandeling, van wie 3 in 2012. De gemiddelde leeftijd bij start is ongeveer 11,5 jaar. De helft van de kinderen is al in de puberteit wanneer zij starten met behandeling. Op 1 januari 2013 is de inclusie voor de SGA-studie gesloten, er komen dus geen nieuwe kinderen meer in de studie. Inmiddels hebben veel jongeren uit de SGA-studie hun eindlengte bereikt.

Resultaten

Tijdens de groeihormoonbehandeling worden ook veiligheidsaspecten onderzocht zoals het risico op diabetes mellitus en hart- en vaatziekten. Eén van de vragen bij het starten van de SGA-studie betrof het effect van groeihormoon gecombineerd met Lucrinbehandeling op de lange termijn. Met name de veiligheid voor de bloeddruk, lichaamssamenstelling (vet- en spierpercentage), de vetspiegels in het bloed, en suikergevoeligheid (gemeten door middel van de suikertest) werden bestudeerd.

Wij hebben dit onderzocht in 110 kinderen uit de SGA studie die inmiddels hun volwassen eindlengte hebben bereikt. Een deel van deze kinderen kreeg alleen groeihormoonbehandeling (43 kinderen) en de rest (67 kinderen) kreeg naast de groeihormoonbehandeling ook 2 jaar puberteitsuitstel door middel van Lucrin.

Bij het bereiken van de volwassen eindlengte, gemiddeld 6 jaar na start van de groeihormoonbehandeling, waren de bloeddruk, percentage vet en de spiermassa, vetspiegels in het bloed en suikergevoeligheid hetzelfde bij de adolescenten die waren behandeld met alleen groeihormoon en degenen die daarbij ook 2 jaar Lucrin hadden gekregen.

Concluderend kunnen we stellen dat ook wanneer gestart wordt tijdens de adolescentie, groeihormoonbehandeling bij de meeste SGA-geboren kinderen tot een normale volwassen lengte leidt. Als de lengteprognose bij start van de puberteit slecht is, kunnen kinderen baat hebben bij gecombineerde behandeling met groeihormoon en Lucrin. De huidige resultaten laten zien dat gecombineerde behandeling met groeihormoon en Lucrin tijdens de behandeling geen nadelige effecten heeft op de bloeddruk, lichaamssamenstelling, vetspiegels in het bloed en suikergevoeligheid (van der Steen e.a., zie blz 35 voor publicatie).

Toekomst

Nu veel jongeren uit de SGA-studie hun groeihormoonbehandeling hebben afgerond, worden er minder jongeren gezien tijdens de poliklinische controles in de deelnemende centra. In sommige centra zijn alle jongeren uitgegroeid en daar worden dan ook geen poliklinische controles meer verricht (Admiraal de Ruyter ziekenhuis Vlissingen, Isala klinieken Zwolle, LUMC Leiden, Zaans Medisch Centrum Zaandam). Uitgegroeide kinderen volgen we poliklinisch na het stoppen van GH behandeling in het nacontrole traject van de SGA-studie. Bij stop, na een half jaar, na twee jaar en na vijf jaar worden alle jongeren opgeroepen voor deelname aan een onderzoeksdag. Tijdens deze dag worden diverse veiligheidsaspecten in kaart gebracht, zoals de suikerhuishouding (suikertest), de lichaamssamenstelling (DEXA-scan), de botdichtheid (DEXA-scan) en de bloeddruk. Zodoende kunnen eventuele lange termijn effecten van behandeling worden onderzocht.

SGA platform

De medewerkers van de SGA-studie zijn ook nauw betrokken bij het SGA platform. Het platform is een vereniging voor SGA patiënten en hun ouders of verzorgers, met als doel een betere informatie uitwisseling en belangenbehartiging in Nederland. Het starten van een groeihormoonbehandeling vraagt om zorgvuldige afwegingen, en ook tijdens de behandeling kunnen SGA patiënten behoefte hebben aan contact met lotgenoten, aanvullende medische informatie, etc. Het platform wil een goede informatievoorziening bewerkstelligen voor SGA patiënten. Voor leden is er de mogelijkheid om via het platform vragen neer te leggen bij het bestuur, andere leden en de raad van medisch adviseurs. Daarnaast wil het platform persoonlijke contacten tussen SGA patiënten faciliteren door middel van patiëntenbijeenkomsten en op individuele basis wanneer daar behoefte aan is. Daarnaast verzorgt het platform de belangenbehartiging van de SGA patiënten bij de verzekeringsmaatschappijen. Groeihormoon is een duur medicijn en de vergoeding is niet altijd gegarandeerd.

In 2015 werd er weer een ledendag georganiseerd met lezingen door arts-onderzoekers over de laatste resultaten uit de studies naar groeihormoonbehandeling bij SGA geboren kinderen, een spreker over gedrag tijdens de puberteit en een SGA patiënt die sprak over groei als probleem en uitdaging

Medewerkers

Stichting Kind en Groei

Mw. prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog, projectleider

Mw. drs. M. van der Steen, arts-onderzoeker

Mw. J. Bontenbal-van de Wege, onderzoeksmedewerker

Mw. E. Mahabier, MSc, psycholoog

SAGhE studie

Safety and Appropriateness of Growth hormone treatment in Europe

Europese studie naar de lange termijn veiligheid van groeihormoonbehandeling op de kinderleeftijd

Algemeen

In juni 2009 ging officieel een groot onderzoek in Europees verband in 8 landen van start: de SAGhE studie. De studie wordt gecoördineerd door Prof. Jean Claude Carel in Parijs. De studie wordt gefinancierd door de Europese Unie in het kader van Health 2007.

Doelstelling

De doelstelling van deze Europese studie is om te onderzoeken wat de gezondheidssituatie op de lange termijn is van volwassenen die op de kinderleeftijd zijn behandeld met groeihormoon. De studie bestaat uit 4 onderdelen: in het eerste onderdeel wordt de werkzaamheid van groeihormoonbehandeling op de kinderleeftijd onderzocht. In het tweede deel worden mortaliteit en doodsoorzaken bestudeerd en in het derde deel het mogelijk vóórkomen van kwaadaardige aandoeningen op de lange termijn. Uiteindelijk worden de gevonden resultaten vertaald naar klinische aanbevelingen met betrekking tot groeihormoonbehandeling bij kinderen.

Methode

Het onderzoek wordt uitgevoerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder die op de kinderleeftijd zijn behandeld met biosynthetisch groeihormoon. Gegevens van patiënten uit de deelnemende landen worden gecombineerd tot één grote onderzoeksdatabase, die gegevens meer dan 20.000 personen bevat.

In Nederland werden gegevens gebruikt uit de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG). Ook ex-deelnemers uit een aantal studies naar het effect van groeihormoonbehandeling bij kinderen die te klein waren bij de geboorte werden benaderd om deel te nemen aan de studie.

Van alle personen is allereerst vastgesteld of de persoon nog in leven was en zo ja, wat het laatst bekende adres was. De geselecteerde deelnemers kregen een schriftelijke vragenlijst over de periode waarin men werd behandeld met groeihormoon, maar ook over de huidige gezondheidstoestand en kwaliteit van leven.

Patiënten in de studiegroep worden geclassificeerd in 3 categorieën, om een onderverdeling te kunnen maken naar het overlijdensrisico op de lange termijn. De classificatie vond plaats aan de hand van de informatie die bekend was bij starten van de behandeling en is gebaseerd op de aandoening waarvoor groeihormoonbehandeling op de kinderleeftijd is gestart of op een eventueel onderliggende aandoening of ziekte. Onderscheiden worden laag, gemiddeld en hoog risico.

Laag risico: bijvoorbeeld geïsoleerde groeihormoondeficiëntie met onbekende oorzaak, familiale kleine lengte, idiopathische kleine lengte, te klein voor de zwangerschapsduur.

Gemiddeld risico: gecombineerde hypofyse-uitval, syndromen, zoals Turner syndroom, ernstige chronische aandoeningen op de kinderleeftijd zoals hartafwijkingen en longaandoeningen.

Hoog risico: kwaadaardige aandoeningen zoals hersentumoren of leukemie.

Tussentijdse stand van zaken

De Nederlandse studiegroep bestond in totaal uit 1770 personen, aan 1641 personen is een vragenlijst gestuurd. De redenen om geen vragenlijst te sturen waren overlijden van de betrokkene, emigratie of het ontbreken van een recent adres.

In 2014 werden de verzamelde gegevens van alle Europese centra bewerkt en geanalyseerd. Het betrof in totaal 24.232 patiënten. Veel aandacht werd besteed aan het beschrijven van de methodologie, de wijze waarop de verschillende centra de gegevens van patiënten hadden verzameld en de bronnen voor de algemene populatiegegevens in de verschillende landen. Het artikel over de methodologie werd gepubliceerd in 2015.

Toekomst

De resultaten van deze studie worden in 2016 verwacht.

Medewerkers

Stichting Kind en Groei

Mw. prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog

Mw. drs G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog, coördinator

Mw. dr. S. de Zeeuw, datamanager

GeNeSIS

Stichting Kind en Groei coördineert in Nederland de logistiek van de Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study, afgekort de GeNeSIS studie. GeNeSIS is een post-marketing surveillance studie voor patiënten die behandeld worden met Humatropo. De medewerkers die bij deze studie betrokken zijn, zorgen voor het verzamelen van de gegevens van de patiënten die in deze studie zijn geïncorporeerd. Ook zijn zij verantwoordelijk voor de levering van gecodeerde relevante gegevens in het kader van de studie. Tot 2015 waren gegevens van 316 Nederlandse patiënten in GeNeSIS opgenomen.

Toekomst

De gegevensverzameling voor GeNesis is in september 2015 gestopt, eind 2016 wordt een "final report" gepubliceerd.

Medewerkers

Stichting Kind en Groei

Mw. drs. G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog

Mw. C. Snickers, onderzoeksmedewerker

Personeel

Stichting Kind en Groei

Directie

Directeur

Mw. Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog

Adjunct-directeur

Mw. G.R.J. Zandwijken, arts-epidemioloog, coördinator LRG

Manager

Mw. I. Beukers

Bestuur

Ir. G.J. van Herrewegen, voorzitter

Drs. G. van Tongeren, penningmeester

Mw. E.E. van Oosterom, secretaris

Mw. dr. J.P. Schermers, lid

Drs. M. Schut, lid

Medewerkers

Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling

Mw. S. Poeran, secretaresse

Mw. C. Snickers-Storm, monitor

Mw. T. van der Linden-Bakx, monitor

Mw. dr. S. de Zeeuw, datamanager

Studies

Mw. drs. N.E. Bakker, arts-onderzoeker (PWS)

Mw. J. Bontenbal-van de Wege, onderzoeksverpleegkundige (SGA)

Mw. drs. S.H. Donze, arts-onderzoeker en studietoecoördinator

Mw. M. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige (PWS, PD)

Mw. E. Mahabier, MSc, psychologe (PWS)

Mw. B. Kerkhof, research-verpleegkundige (PWS)

Mw. drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker (PWS)

Mw. drs. S.T. Lo, arts-onderzoeker (PD)

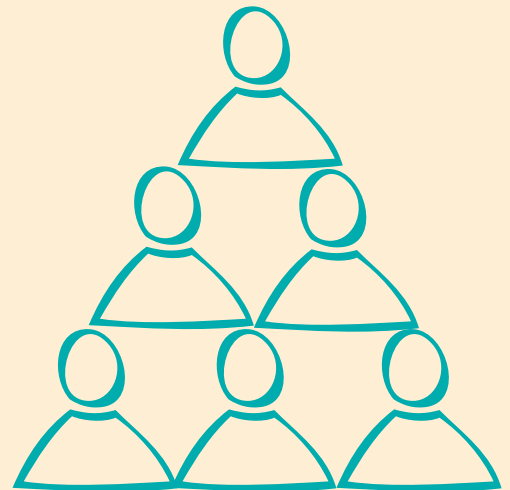
Mw. A. Lukose MSc, onderzoeker (MRI)

Mw. drs. M. van der Steen, arts-onderzoeker (SGA)

Informatievoorziening

Mw. drs R.J. Doornenbal, communicatiemedewerker

Drs. S. Spaans, ICT medewerker/ programmeur



Financieel overzicht

2015

Jaarrekening

De financiële balans van Stichting Kind en Groei over 2015 is gecontroleerd en goedgekeurd door de accountants van De Kruijff & de Waal Accountancy. Mocht u interesse hebben in een gedetailleerd financieel overzicht, dan kunt u contact opnemen met Stichting Kind en Groei.

Donateurs

Stichting Kind en Groei is een onafhankelijke en charitatieve instelling zonder commerciële activiteiten. De stichting is aangemerkt als Algemeen Nut Beogende Instelling (ANBI) wat betekent dat een gift aftrekbaar is van de belasting. Het bankrekeningnummer waarop gedoneerd kan worden is NL34 ABNA 0496015850 t.a.v. Stichting Kind en Groei. Onderzoek naar groei en ontwikkeling van kinderen blijft nodig en financiële steun is daarbij onmisbaar.

We willen graag de mensen en bedrijven bedanken die de activiteiten van Stichting Kind en Groei financieel ondersteunen.

Donateurs die een donatie hebben gegeven met een specifiek onderzoeksdoel:

Prader-Willi fonds
Fonds NutsOhra
Stichting 't Trekpaert

Organisaties die een onderzoeksdonatie gaven:

Pfizer BV
Novo Nordisk Farma BV
Eli Lilly Nederland

Tot slot willen we alle ouders, verzorgers en familieleden bedanken die een donatie hebben gegeven!



Vooruitblik

op 2016

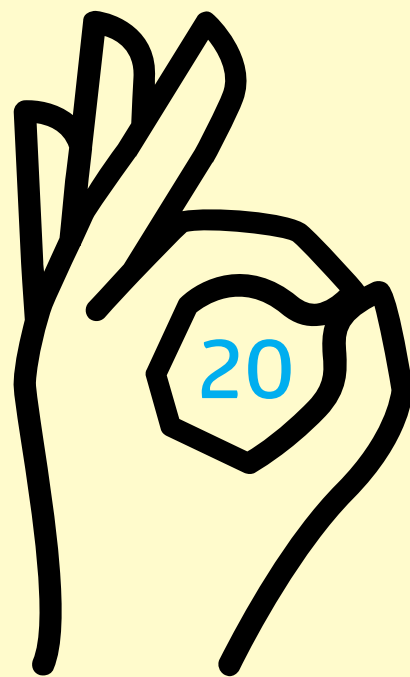
Laatste patiënten in Transitiestudie

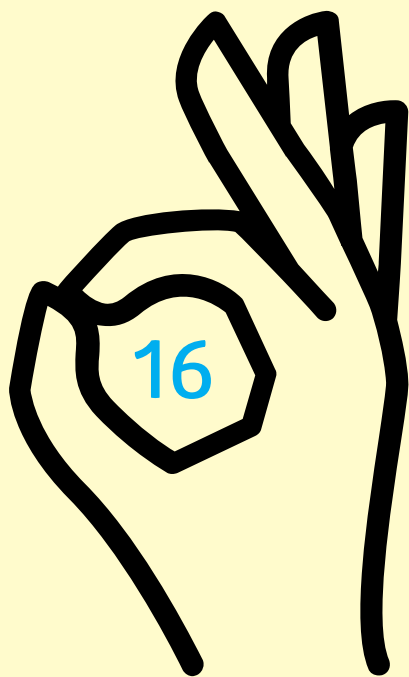
In 2016 zullen de laatste 2 patiënten in de Transitiestudie gezien worden. Het onderzoek is een dubbelblinde, cross-over studie waarbij groeihormoonbehandeling wordt vergeleken met een placebo. Dat betekent dat alle jongeren gedurende 1 jaar zijn behandeld met groeihormoon, en gedurende 1 jaar met placebo. Zowel de jongvolwassenen, hun ouders als de arts-onderzoekers weten niet wie welk middel in welk jaar heeft gekregen. Maar in 2016 mag de sleutel open en kunnen de analyses worden uitgevoerd!

Start internationaal PWS onderzoek

In 2016 zullen we gaan deelnemen aan een nieuw internationaal onderzoek naar het effect van liraglutide op gewichtsbeheersing bij kinderen en jongeren met PWS. Wereldwijd zullen 60 kinderen deelnemen aan deze studie, waarvan er 16 uit Nederland mogen komen. In het komende half jaar zullen jongeren tussen de 12 en 18 jaar met overgewicht uitgenodigd worden om deel te nemen aan het onderzoek. In een latere fase worden ook kinderen tussen de 6 en 12 jaar benaderd. Liraglutide is een medicijn dat lijkt op het hormoon glucagon-lijke peptide-1 (GLP-1). Dit hormoon wordt na het eten van een maaltijd in de darm aangemaakt. GLP-1 heeft meerdere effecten in het lichaam. Een van deze effecten is het vertragen van de snelheid waarmee voedsel door de darmen gaat, wat zorgt voor een verzadigd gevoel.

Eerdere onderzoeken met liraglutide lieten zien dat liraglutide zorgt voor gewichtsverlies. De effecten van liraglutide bij kinderen met PWS zijn nooit eerder onderzocht. In dit onderzoek krijgen alle deelnemers dieetadviezen en begeleiding van een fysiotherapeut. Tweederde van de deelnemers wordt met liraglutide behandeld, eenderde krijgt een placebo. Dit wordt bepaald door loting. Na 16 weken wordt bekend welke behandeling deelnemers hebben gekregen. Deelnemers die liraglutide hebben gekregen, gaan door met de liraglutidebehandeling tot 52 weken. De deelnemers die placebo kregen stoppen met de injecties, maar blijven wel naar het ziekenhuis komen voor bezoeken aan de arts en diëtist.





Studie naar stresshormoon in hoofdhaar

In 2016 zullen we een haarcortisol studie starten. Met deze studie willen we het stresshormoon in het hoofdhaar van kinderen en jongeren met PWS meten en onderzoeken of kinderen en jongeren in het gewone dagelijkse leven voldoende stresshormoon aanmaken.

Sinds kort kunnen we het stresshormoon meten in hoofdhaar. Met deze methode kan het stresshormoon over een langere periode gemeten worden. Doordat hoofdhaar met ongeveer 1 centimeter per maand groeit, kan er, afhankelijk van de lengte van het haar, tot maanden of zelfs een jaar terug gemeten worden.

Het stresshormoon cortisol wordt gemaakt in de bijnieren. De aansturing van de bijnieren gebeurt vanuit een specifiek gedeelte van de hersenen, namelijk de hypothalamus en de hypofyse. Deze geven het bijnierstimulerend hormoon ACTH af en door dit signaal wordt het stresshormoon afgegeven door de bijnieren. Stresshormoon zorgt voor veel belangrijke functies in het lichaam, zoals het goed verlopen van de stofwisseling en het op peil houden van het bloedsuikergehalte en de bloeddruk. In het gewone dagelijks leven maakt het lichaam een beetje stresshormoon aan. Tijdens stresssituaties, zoals bij ziekte of operaties, moet er méér stresshormoon gemaakt worden om te zorgen dat de belangrijke functies nog steeds goed blijven verlopen.

Eerder onderzoek van onze collega Roderick Tummers-de Lind van Wijngaarden heeft laten zien dat er bij een groot gedeelte van de kinderen en jongeren met PWS te weinig stresshormoon wordt gemaakt in stresssituaties. Het lijkt erop dat er bij kinderen en jongeren met PWS in het gewone dagelijkse leven voldoende stresshormoon gemaakt wordt, maar wereldwijd bestaat hierover nogal wat onduidelijkheid.

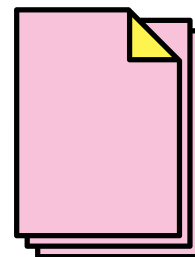
Promoties

In 2016 zullen Renske Kuppens en Manouk van der Steen promoveren. Renske promoveert op nieuwe perspectieven in de behandeling van het Prader-Willi syndroom en Manouk op de (onzichtbare) effecten van groeihormoonbehandeling bij SGA geboren kinderen. Aansluitend op promotie van Manouk zal er een symposium voor ouders, patiënten en andere geïnteresseerden worden georganiseerd.

Publicaties

in 2015

- Bakker NE, Siemensma EP, van Rijn M, Festen DA, Hokken-Koelega AC 2015 Beneficial Effect of Growth Hormone Treatment on Health-Related Quality of Life in Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Controlled Trial and Longitudinal Study. *Hormone research in paediatrics* 84:231-239
- Bakker NE, van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega AC 2015 IGF-1 Levels, Complex Formation, and IGF Bioactivity in Growth Hormone-Treated Children With Prader-Willi Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100:3041-3049
- Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC 2015 Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Hormone research in paediatrics* 83:321-331
- Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC, Bocca G, Haring DA, Hoorweg-Nijman JJ, Houdijk EC, Jira PE, Lunshof L, Odink RJ, Oostdijk W, Rotteveel J, Van Alfen AA, Van Leeuwen M, Van Wieringen H, Wegdam-den Boer ME, Zwaveling-Soonawala N, Hokken-Koelega AC 2015 Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100:1609-1618
- Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Looijenga LH, Hokken-Koelega AC 2015 Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *The Journal of urology* 193:291-298
- Donze SH, Meijer CR, Zandwijken GRJ et al, Oostdijk, W. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(5): 611-621.
- Kuppens RJ, Diene G, Bakker NE, Molinas C, Faye S, Nicolino M, Bernoux D, Delhanty PJ, van der Lely AJ, Allas S, Julien M, Delale T, Tauber M, Hokken-Koelega AC 2015 Elevated ratio of acylated to unacylated ghrelin in children and young adults with Prader-Willi syndrome. *Endocrine* 50:633-642
- Lo ST, Festen DA, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC 2015 Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants With Prader-Willi Syndrome. *American journal on intellectual and developmental disabilities* 120:315-327
- Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC 2015 Visual-motor integration in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of intellectual disability research* : JIDR 59:827-834
- Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC 2015 Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. *American journal of medical genetics. Part A* 167A:983-991
- Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken-Koelega AC 2015 Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *European child & adolescent psychiatry* 24:1091-1101



- van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Neijens FS, Noordam C, Odink RJ, Oostdijk W, Schroor EJ, Westerlaken C, Hokken-Koelega AC 2015 Metabolic Health in Short Children Born Small for Gestational Age Treated With Growth Hormone and Gonadotropin-Releasing Hormone Analog: Results of a Randomized, Dose-Response Trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 100:3725-3734
- Swerdlow AJ, Cooke R, et al, Hokken-Koelega AC, Zandwijken GR, Carel JC. Description of the SAGhE Cohort: A Large European Study of Mortality and Cancer Incidence Risks after Childhood Treatment with Recombinant Growth Hormone. Horm Res Paediatr 2015 84(3): 172-183.

In 2015 zijn er 2 proefschriften verschenen

- Sin Ting Lo, Psychiatric disorders and behavioral problems in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome and effects of growth hormone treatment.
- Nienke Bakker, Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. From infancy to adulthood. Effects on Body composition, bone mineral density, energy intake, quality of life, IGF bioactivity.

Kind en Groei

Stichting Kind en Groei

Postadres

Postbus 23068
3001 KB Rotterdam

Bezoekadres

Westzeedijk 106
3016 AH Rotterdam

E-mail

info@kindengroei.nl

Telefoon

010-22 515 33

Fax

010-22 501 33

www.kindengroei.nl