

# Jaarverslag 2012

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](http://www.kindengroei.nl)**

**KvK** 41200060

**Bankrekening** 537142185

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 groeiproblemen en het adviseren van patiënten, ouders en artsen over dit onderwerp. Zodoende concentreert de stichting zich op drie hoofdtaken: wetenschappelijk onderzoek, de beoordeling en registratie van groeihormoonbehandeling bij kinderen en het delen van kennis met belanghebbenden.

# Inhoud

Voorwoord	5
Terugblik op 2012	6
Over Stichting Kind & Groei	9
Onze activiteiten in 2012	10
• Informatie	11
Nieuwe website	
• Advies	12
LRG	
• Onderzoek	16
Prader- Willi syndroom studies	17
PD studie	19
MRI studie	21
SGA studie	23
SAGhE studie	26
GeNeSIS studie	27
Personeel	28
Financieel overzicht	29
Vooruitblik op 2013	30
Publicaties en Presentaties	31





# Voorwoord

## *Stap voor stap*

Stichting Kind en Groei zet zich al jaren in om kennis te verwerven over groei, groeistoornissen en de behandeling daarvan bij kinderen. In 2012 was dat niet anders. We zetten onze activiteiten op het gebied van informatievoorziening, wetenschappelijk onderzoek en advies met betrekking tot groeihormoonbehandeling bij kinderen voort, maar gingen in verschillende opzichten een stapje verder. In dit jaarverslag zullen we de activiteiten die in 2012 hebben plaatsgevonden en de resultaten die in dit jaar behaald zijn bespreken.

In 2012 zetten we een eerste stap in een nieuwe richting met de start van een nieuw onderdeel van de Prader-Willi studie: de YAP studie. Hiermee breiden we onze onderzoeksterrein een stapje uit van voornamelijk kinderen naar (jong)volwassenen. Op dit moment is groeihormoonbehandeling geïndiceerd en geregistreerd voor kinderen met het Prader-Willi syndroom (PWS) totdat ze uitgegroeid zijn. Er zijn echter aanwijzingen uit onze onderzoeken naar voren gekomen dat ook (jong)volwassen PWS patiënten baat hebben bij groeihormoonbehandeling, om een optimale lichaamssamenstelling te kunnen behouden. De YAP studie heeft als doel de juiste behandeling met groeihormoon te bepalen voor volwassenen met PWS.

Stichting Kind en Groei stelt zich niet alleen tot doel om kennis te verzamelen over groei en ontwikkeling bij kinderen en jongvolwassenen, we vinden het ook belangrijk deze kennis te delen met artsen, instellingen, ouders en patiënten. In 2012 maakten we een grote stap op dit gebied met de lancering van een nieuwe website. De website biedt meer algemene en praktische informatie over (normale en afwijkende) groei en ontwikkeling van kinderen, op een begrijpelijke en overzichtelijke manier. Hiermee hopen we in eerste instantie de website, maar vooral ook de informatie erop, toegankelijker te maken voor ouders met kinderen in de groei.

Tot slot willen we alle medewerkers, het bestuur, de sponsors en donateurs voor hun inzet waarmee zij hebben bijgedragen aan de activiteiten van Stichting Kind en Groei in het verleden, in het afgelopen jaar en in de toekomst. We zullen ons blijven inzetten kennis over groei te verzamelen en zoveel mogelijk te delen met belanghebbenden.

Anita Hokken-Koelega  
Directeur Stichting Kind en Groei

## Terugblik 2012

### Promotie van onderzoekers binnen Stichting Kind en Groei

Jarenlang wetenschappelijk onderzoek vanuit Stichting Kind en Groei en het Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis hebben tot belangrijke resultaten geleid in zowel de Prader-Willi studie als de Small for Gestational Age studie (SGA). In 2012 zijn twee onderzoekers binnen Stichting Kind en Groei, Annemieke Lem en Elbrich Siemensma, op resultaten van deze studies gepromoveerd.

Op 9 november 2012 promoveerde Annemieke Lem op een proefschrift getiteld: *Short Adolescents Born Small for Gestational Age. Gonadal and thyroid function, bone mineral density, quality of life and adult height. The effects of growth hormone and additional postponement of puberty*, waarvoor zij de invloed van groeihormoonbehandeling op de schildklierfunctie, botdichtheid, lichaamssamenstelling en de kwaliteit van leven bij SGA-geboren kinderen en het effect van uitstellen van de puberteit heeft onderzocht

Belangrijke conclusies uit het onderzoek zijn:

- De ovariële eicelvoorraad is niet beperkt in SGA-geboren meisjes
- Zowel puberteit als groeihormoonbehandeling resulteren in meer actief schildklierhormoon bij SGA-geboren kinderen.
- Het Europees criterium van minimaal 1 SDS afstand tot Target Height is niet gerechtvaardigd.
- Groeihormoonbehandeling verbetert de lengte van SGA-geboren kinderen, ook als pas gestart wordt rondom de puberteit.
- Gecombineerde GH/GnRH $\alpha$  behandeling lijkt veilig voor de botdichtheid en de lichaamssamenstelling.
- De kwaliteit van leven verbetert bij SGA-geboren kinderen tijdens groeihormoonbehandeling, ook in combinatie met 2 jaar uitstellen van de puberteit.

Op 30 november 2012 promoveerde Elbrich Siemensma op een proefschrift getiteld: *Prader-Willi Syndrome. Adrenarche, gonadal function, cognition, psychosocial aspects and effects of growth hormone treatment in children*, over een vroegtijdige stijging van concentraties androgeen in het bloed, het functioneren van geslachtsorganen en psychosociale aspecten en effecten van groeihormoonbehandeling bij kinderen met PWS.

Belangrijke conclusies uit het onderzoek zijn:

- Kinderen met PWS tussen de 3 en 10 jaar hebben significant hogere concentraties androgeen in het bloed en ontwikkelen daardoor eerder dan leeftijdsgenootjes secundaire geslachtskenmerken.
- De verminderde activiteit van de teelballen, die na de puberteit tot uiting komt, wordt niet veroorzaakt door een probleem in de sturing vanuit de hersenen, maar vanuit de testes zelf.
- Bij meisjes en vrouwen zijn er defecten bij de ontwikkeling van de follikels (de eiblaasjes), maar deze defecten zijn niet absoluut en de mogelijkheid van conceptie is niet uitgesloten.
- Behandeling met groeihormoon voorkomt verslechtering van bepaalde cognitieve vaardigheden op korte termijn en verbetert het abstract verbaal redeneren en visuospatiele vaardigheden op de lange termijn
- Groeihormoonbehandeling verhoogt de kwaliteit van leven van kinderen met PWS op het gebied van hun gezondheid.

### Nieuwe aanstellingen

Sinds 1 april versterkt Renske Kuppens als arts-onderzoeker het PWS-team. Renske is afgestudeerd arts uit Utrecht en heeft hiervoor op de kinderafdeling van een groot perifeer ziekenhuis gewerkt. Samen met Nienke Bakker heeft zij de taken van Elbrich Siemensma op zich genomen.

Sinds 1 september heeft Manouk van der Steen de taken als arts-onderzoeker voor de SGA studie van Annemieke Lem overgenomen. Zij neemt sindsdien de poli's tijdens de behandeling voor haar rekening en is het aanspreekpunt voor alle jongeren en ouders. Manouk heeft hiervoor als arts in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg gewerkt.

Sinds 1 september is Eva Janssen werkzaam als psycholoog voor de PWS studie. Zij heeft het werk van Zyhrea Troeman overgenomen.

### **Nieuw onderdeel PWS studie gestart**

In 2012 is binnen de PWS studies officieel een nieuw onderdeel van start gegaan. Tot de resultaten van de PWS Transition Study bekend zijn - waarin wordt geëvalueerd wat de effecten zijn van vervolgen versus discontinueren van groeihormoonbehandeling na het bereiken van de volwassen lengte tot de leeftijd van 24 jaar - zullen jongvolwassenen tot en met 25 jaar behandeld worden in de Young Adult PWS Study (YAP studie).

Het doel van de YAP studie is het bepalen van de dosis groeihormoon voor volwassenen met PWS. Dit zal gedaan worden door te onderzoeken of jongvolwassenen met groeihormoonbehandeling op de lange termijn hun lichaamssamenstelling, verkregen tijdens de Cohort en/of Transitiestudie, kunnen behouden tijdens behandeling met een lagere (volwassen) dosering groeihormoon. In deze studie zal de groeihormoon dosering waarschijnlijk lager zijn omdat een volwassen persoon geen groeihormoon meer nodig om te groeien, maar wel voor een goede vet/spierverdeling, een goed energieniveau en de verwerking van koolhydraten, vetten en eiwitten. Op basis van de spiegel van de groeifactoren in het bloed en de DEXA-scan wordt er besloten of de dosis groeihormoon omhoog of omlaag moet of dat de dosering zo adequaat is. Jaarlijks wordt er na het bloedprikken en de DEXA-scan opnieuw gekeken of de dosis groeihormoon moet worden aangepast.

### Growth Analyser

Om artsen, patiënten, ouders en wetenschappelijke onderzoekers van alle opgedane kennis te laten profiteren heeft Stichting Kind en Groei een serie software programma'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, waar deze ook al veelvuldig worden gebruikt door kinderarts-endocrinologen, onderzoekers en diëtisten in binnen- en buitenland. 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 aan om de groei en ontwikkeling van een kind te volgen.

Growth Analyser is ontwikkeld door Stichting Kind en Groei, maar Stichting Kind en Groei en Growth Analyser B.V. zijn onafhankelijke organisaties.



# 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 beoordeling en registratie van groeihormoonbehandeling bij kinderen in Nederland en 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 stichtingen die daadwerkelijk zelf onderzoek doet naar het kennisgebied dat zij bewaakt. Studies die de stichting in 2012 heeft uitgevoerd zijn: de Prader-Willi studies, de PD studie, de MRI studie, de SGA studie en de SAGhE studie.

## **Beoordeling 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 aanvragen voor groeihormoonbehandeling voor kinderen in Nederland.

Een groeihormoonbehandeling bij kinderen duurt vaak vele jaren. De continuering 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 verdere diagnostiek en behandeling.

Daarnaast registreert Stichting Kind en Groei als enige organisatie in Nederland de gegevens van kinderen die met groeihormoon behandeld worden. Op deze manier ontstaat er een beeld van de effectiviteit en veiligheid van groeihormoonbehandeling bij kinderen. De database voor 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, verschillende media en informatiedagen.

# Onze activiteiten in 2012

De hoofdtaken van Stichting Kind en Groei zijn samen te vatten in de kernwoorden **Informatie, Advies en Onderzoek**. In dit hoofdstuk zullen we de activiteiten die in 2012 hebben plaatsgevonden en de resultaten die in dit jaar behaald zijn bespreken

The screenshot shows the homepage of Stichting Kind en Groei. At the top, there is a logo with the text 'Kind en Groei Kenniscentrum voor groei en ontwikkeling van het kind'. Below the logo is a navigation menu with four items: 'Alles over groeien', 'Groeistoornissen', 'Behandeling', and 'Stichting Kind en Groei'. The main content area is divided into several sections. On the left, there is a section titled 'Wat doet Stichting Kind en Groei?' with a sub-header 'Kinderen bij wie een groei stoornis is geconstateerd kunnen, wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan, in aanmerking komen voor groeihormoonbehandeling...'. To the right of this text is a photograph of a smiling woman holding a baby. Below the main text are several smaller sections: 'Laatste nieuws' with links to recent news items, 'Bereken de streeflengte van uw kind' with a small image of a child, and 'Onze activiteiten' with a list of events. At the bottom, there is a disclaimer and contact information.

The screenshot shows a page on the Stichting Kind en Groei website about 'Small for Gestational Age' (SGA). The page has a navigation menu at the top with 'Alles over groeien', 'Groei stoornissen', 'Behandeling', and 'Stichting Kind en Groei'. The main content area is divided into several sections. On the left, there is a section titled 'Groei stoornissen' with a sub-header 'Informatie per stoornis' and a list of conditions: 'Groei stoornis', 'Prader-Willi syndroom', 'Small for Gestational Age', and 'Turner syndroom'. The main content area is divided into several sections: 'Small for Gestational Age?' with a sub-header 'Small for Gestational Age is de medische term voor een kind dat "te klein" is bij de geboorte...', 'Waardoor wordt het veroorzaakt?' with a sub-header 'Bij een SGA-geboren kind heeft in de baarmoeder onvoldoende groei plaatsgevonden...', 'De meeste kinderen halen deze groeistand na de geboorte vanzelf in en bereiken uiteindelijk een normale lengte...', 'Wat zijn de kenmerken en symptomen?' with a sub-header 'SGA-geboren kinderen zonder inhaalgroei hebben over het algemeen weinig eetlust en hebben een zeer tenger bouw...', and 'Wat is er aan te doen?' with a sub-header 'Wanneer een SGA-geboren kind op 3-jarige leeftijd nog steeds te klein is, is het raadzaam om via het consultatiebureau of de huisarts naar een kinderarts te gaan...'. On the right side of the page, there is a section titled 'Gerelateerde onderwerpen' with a sub-header 'SGA studie' and a sub-header 'De SGA studie onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van groeihormoonbehandeling...'. Below this text is a photograph of a woman. At the bottom, there is a disclaimer and contact information.

Nieuwe homepage en vervolgpagina van de website van Stichting Kind en Groei.  
[www.kindengroei.nl](http://www.kindengroei.nl)

## • Informatie

### **Nieuwe website**

Stichting Kind en Groei beoogt een onafhankelijk kenniscentrum te zijn op het gebied van groei en ontwikkeling bij kinderen. Onze website strookte tot voor kort echter nog niet volledig met deze doelstelling. Veel informatie die we via onze website verstrekten kwam voort uit onze wetenschappelijke onderzoeken naar de oorzaken, gevolgen en behandeling van groeistoornissen. De wens was om meer algemene en praktische informatie te bieden over (normale en afwijkende) groei en ontwikkeling van kinderen, die ook beter te begrijpen zou zijn voor ouders met kinderen.

In 2012 heeft Stichting Kind en Groei daarom een nieuwe website gelanceerd. Zowel inhoud als vormgeving zijn vernieuwd, waarbij in beide gevallen is gekozen om het geheel simpel en overzichtelijk te houden. De inhoud is ingedeeld naar 4 onderwerpen: Alles over groeien, Groeistoornissen, Behandeling en Stichting Kind en Groei.

De informatie onder het onderwerp Alles over groeien is geheel nieuw. De website verstrekt nu informatie over normale groei (een lengte die gemiddeld is voor een bepaalde leeftijd), afwijkende groei (wanneer groei hier onder of boven zit) en uitleg over de werking van groeihormoon dat het menselijk lichaam zelf maakt. Verder is praktische informatie toegevoegd over wat ouders moeten doen of welke onderzoeken ze kunnen verwachten als de verdenking bestaat dat een kind te klein is.

De oorzaak van afwijkende groei is mogelijk een groeistoornis. Informatie over groeistoornissen is onder het gelijknamige kopje ondergebracht. De uitleg over groeistoornissen is korter en begrijpelijker gemaakt door per stoornis 5 korte vragen te behandelen: Wat houdt het in? Waardoor wordt het veroorzaakt? Hoe wordt de diagnose gesteld? Wat zijn de kenmerken en symptomen? Wat is er aan te doen? Daarnaast worden ook de onderzoeken die Stichting Kind en Groei uitvoert en de informatie over groeistoornissen die hieruit voortkomt beschreven.

Groeistoornissen zijn niet altijd te genezen. Wel bestaan er mogelijkheden om symptomen of klachten te behandelen. Wetenschappelijk onderzoek heeft laten zien dat groeihormoonbehandeling gunstige effecten heeft op de lichaamssamenstelling en op lengte van kinderen met bepaalde groeistoornissen. Daarom is er op de website een deel ingericht voor informatie over groeihormoonbehandeling. Hierbij is niet alleen gedacht aan inhoudelijke informatie maar ook aan praktische informatie over de vergoeding door de zorgverzekeraar en welke rol Stichting Kind en Groei hierbij speelt. Informatie over onze activiteiten is ondergebracht onder Kind en Groei. Ook zijn hier het nieuwsarchief, de jaarverslagen en is er een gedeelte voor professionals te vinden.

### **Nieuwsbrieven studies**

Om de deelnemers en ouders op de hoogte te houden van het beloop, de ontwikkelingen en de resultaten van de verschillende studies waaraan wordt deelgenomen, verstuurt Stichting Kind en Groei nieuwsbrieven. In de zomer van 2012 is er een nieuwsbrief uitgekomen voor zowel de PWS studie als de SGA studie. In deze brieven hebben Annemieke Lem en Elbrich Siemensma ook afscheid genomen als arts-onderzoeker van de SGA respectievelijk PWS studie.

## • Advies

Stichting Kind en Groei beoordeelt aanvragen voor groeihormoonbehandeling bij kinderen. Wanneer gestart wordt met het gebruik van het groeihormoon, registreert Stichting Kind en Groei de gegevens in de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling bij kinderen (LRG). Ook beoordeelt Stichting Kind en Groei jaarlijks de respons op de behandeling. Hieronder worden deze activiteiten in 2012 beschreven.

### Beoordeling

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.

Van 1998 t/m 2004 voerde Stichting Kind en Groei zowel de indicatiestelling als de beoordeling van de jaarlijkse verlenging van groeihormoonbehandeling uit met financiering van het College voor zorgverzekeringen (CVZ). In 2004 werd door Zorgverzekeraars Nederland de stichting Landelijke beoordeling aanvragen geneesmiddelen (Labag) opgericht, met als doel de indicatiestelling van geneesmiddelen opgenomen in bijlage 2 van de Regeling farmaceutische hulp, te beoordelen. Tot 2006 bracht Stichting Kind en Groei adviezen over groeihormoonbehandeling uit aan Labag, voor alle bij Labag aangesloten zorgverzekeraars, in 2007 aan Labag en enkele zorgverzekeraars afzonderlijk. Eind 2007 werd besloten dat Labag zou worden opgeheven. Stichting Kind en Groei sloot daarop contracten af met alle zorgverzekeraars afzonderlijk en met ingang van 1 januari 2008 werden adviezen rechtstreeks uitgebracht aan de zorgverzekeraars.

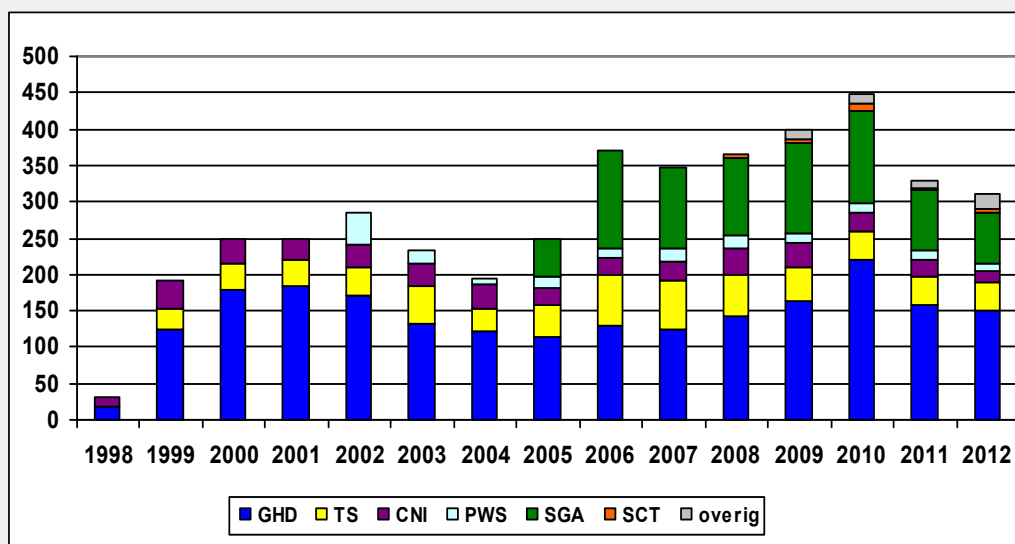
In 2012 heeft Stichting Kind en Groei 311 aanvragen voor het starten van groeihormoonbehandeling bij kinderen beoordeeld. In **Tabel 1** wordt de onderverdeling naar de aandoening getoond waarvoor de behandeling werd aangevraagd.

Tabel 1. Aantal aanvragen voor start groeihormoonbehandeling, naar indicatie.	
Indicatie	Aantal aanvragen
Groeihormoontekort (GHD)	151
Chronische nierinsufficiëntie (CNI)	15
Turner syndroom (TS)	38
Prader-Willi syndroom (PWS)	10
Small for gestational age (SGA)	71
Groeistoornis na stamceltransplantatie (SCT)	4
Overig*	22
<b>Totaal</b>	<b>311</b>

\* incl. SHOX-haplo-insufficiëntie, 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.

Er zijn in 2012 geen nieuwe indicaties voor groeihormoonbehandeling bijgekomen. Het aantal aanvragen voor start groeihormoonbehandeling is in 2012 afgenomen ten opzichte van 2011 (Figuur 1).

**Figuur 1.** Aantal aanvragen voor start groeihormoonbehandeling in de periode 1998-2012, naar indicatie.



### Registratie

Wanneer een kind start met groeihormoonbehandeling worden zijn of haar medische gegevens opgenomen in de LRG. De gegevens in de database worden gebruikt om het effect en de veiligheid van de behandeling te evalueren, een jaarlijks advies uit te brengen ten aanzien van het al of niet continueren van de behandeling, en voor wetenschappelijk onderzoek op het gebied van groeihormoonbehandeling bij kinderen om de behandeling verder te verbeteren.

Eind 2012 waren in de LRG de gegevens van bijna 5100 kinderen geregistreerd.

### Continuering

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.

In 2012 werden 1518 beoordelingen voor het continueren van de behandeling verricht. In **Tabel 2** wordt de onderverdeling naar indicatie getoond.

Tabel 2. Aantal beoordelingen voor continueren van groeihormoonbehandeling	
Indicatie	Aantal adviezen
Groeihormoontekort (GHD)	697
Chronische nierinsufficiëntie (CNI)	48
Turner syndroom (TS)	212
Prader-Willi syndroom (PWS)	75
Small for gestational age (SGA)	445
Groeistoornis na stamceltransplantatie (SCT)	9
Overig*	32
<b>Totaal</b>	<b>1518</b>

\* incl. SHOX-haplo-insufficiëntie.

Stichting Kind en Groei brengt de adviezen voor zowel starten als continueren van de behandeling rechtstreeks uit aan de zorgverzekeraars met wie een overeenkomst is aangegaan. De behandelaar ontvangt een kopie van het advies.

## Forum

Aanvragen worden eerst 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 2012 besprak het forum de gegevens van 56 patiënten voor wie een aanvraag voor starten van de behandeling was ingediend en 41 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 56 aanvragen voor start van de behandeling betrof 69% (39 patiënten) een aanvraag op basis van groeihormoontekort. Van de 41 kinderen voor wie het advies om de behandeling te continueren aan het forum was voorgelegd, was voor 83% (34 patiënten) groeihormoontekort de reden voor behandeling.

## Verwerkingstijd startadviezen

Stichting Kind en Groei streeft ernaar om binnen 2 weken na ontvangst een aanvraag af te handelen. Deze termijn is langer wanneer een aanvraag wordt voorgelegd aan het forum of wanneer aanvullende gegevens nodig zijn om de aanvraag te kunnen beoordelen. Soms betreft dit het verrichten van aanvullende diagnostiek, maar ook komt het voor dat wordt geadviseerd om de spontane groei nog enige tijd te vervolgen en bij uitblijven van een groeiversnelling alsnog de behandeling te starten.

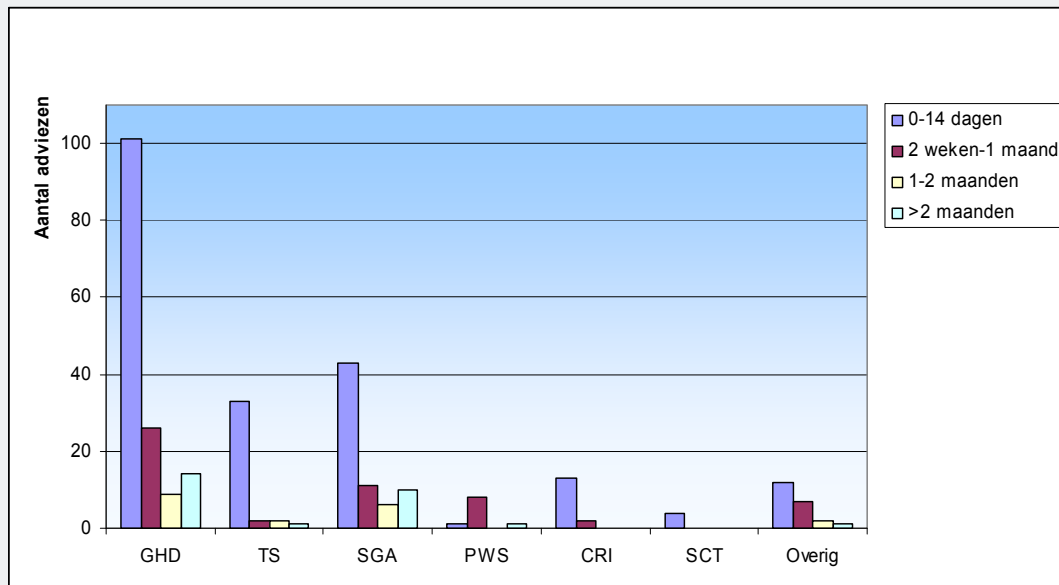
De verwerkingstijd is het aantal dagen tussen ontvangst van de aanvraag en de afgifte van het advies aan de zorgverzekeraar. De mediane verwerkingstijd voor alle aanvragen is 9 dagen (tabel 3).

Tabel 3. Mediane verwerkingstijd van aanvragen voor start GH-behandeling		
Diagnose	Aantal adviezen	Mediane verwerkingstijd (dagen)
Groeihormoontekort (GHD)	151	11
Chronische nierinsufficiëntie (CNI)	15	6
Turner syndroom (TS)	38	5
Prader-Willi syndroom (PWS)	10	22
Small for gestational age (SGA)	71	12
Groeistoornis na stamceltransplantatie (SCT)	4	4
Overig*	22	12
<b>Totaal</b>	<b>311</b>	<b>9</b>

\* incl. SHOX-haplo-insufficiëntie, 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.

In **Figuur 2** is de verwerkingstijd van de startaanvragen in 2012 grafisch weergegeven.

**Figuur 2.** Verwerkingstijd aanvragen start GH-behandeling



Bijna 70% van alle aanvragen wordt binnen 2 weken afgehandeld.

#### **Medewerkers LRG**

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

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

L. Velt, monitor

F. Genis, monitor

I. van Gemert-Maatman, monitor

C. Snickers, monitor

S. Poeran, secretaresse

## • 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 de volgende paragrafen zal verslag worden gedaan van de wetenschappelijke studies die Stichting Kind en Groei in 2012 heeft uitgevoerd.

### **Adviesgroep Groeihormoon**

De Adviesgroep Groeihormoon is een adviesgroep van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. 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.



#### Algemeen

Het Prader-Willi syndroom (PWS) is gebaseerd op een afwijking in chromosoom 15. Het syndroom wordt onder andere gekenmerkt door spierzwakte op jonge leeftijd, vertraagde groei en ontwikkeling, vraatzucht of 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 2012 uit de volgende onderdelen:

1. **PWS Cohort Study.** Amendment to the original protocol: Multicenter Randomised, Controlled Growth Hormone Study in Children with Prader-Willi Syndrome: Effects on growth, body composition, activity level and psychosocial development.
2. **PWS Transition study.** Effects of GH after final height in Prader-Willi Syndrome: A double-blind multicenter, cross-over study on the effects of growth hormone versus placebo on body composition and psychosocial behaviour in transition.
3. **Young Adult PWS study.** Effects of growth hormone after final height: A clinical care to the optimal dosage of growth hormone in young adults with PWS.
4. **Brain Structure and Development in Children with Prader-Willi Syndrome: A Combined Structural and Functional MRI Study.**
5. **Psychiatric Disorders in children with PWS.** Amendment to the original protocol: Multicenter Randomised, Controlled Growth Hormone Study in Children with Prader-Willi Syndrome: Effects on growth, body composition, activity level and psychosocial development.
6. **Psychiatric Disorders in adolescents with PWS.** Amendment to the original protocol: PWS Transition study. Effects of GH after final height in Prader-Willi Syndrome: A double-blind multicenter, cross-over study on the effects of growth hormone versus placebo on body composition and psychosocial behaviour in transition.

Momenteel worden er in totaal 134 patiënten gevolgd in de Landelijke PWS studies.

#### Doelstellingen en resultaten per studie

##### 1. PWS Cohort Study:

In de originele Multicenter, Randomized Controlled Growth Hormone Study in Children with Prader-Willi Syndrome worden geen kinderen meer geïncludeerd. De studie heeft uitgewezen dat het gebruik van groeihormoon zorgt voor een betere verhouding van vet- en spierweefsel, een normale lengte groei en een verbetering in mentale en motorische ontwikkeling. Na 4 jaar behandeling zijn er geen bijwerkingen gevonden. Wat de effecten op de langere termijn zijn, is echter nog niet bekend. De kinderen die deelgenomen hebben aan Randomized Controlled Growth Hormone Study, zijn daarom gevraagd deel te nemen aan de PWS Cohort Study. Deze 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 (onder andere insulineresistentie, vetmetabolisme, slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen). Aan het eind van 2012 telde de Cohort Study 113 deelnemers. In de Cohort Study worden nog jonge PWS patiënten tot 3,5 jaar geïncludeerd.

##### 2. PWS Transition Study:

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 echter 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 hebben bij groeihormoonbehandeling voor een optimale lichaamssamenstelling.

Het doel van de PWS Transition Study 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, tot de leeftijd van 24 jaar. Het onderzoek is een dubbelblinde, cross-over studie waarbij groeihormoonbehandeling wordt vergeleken met een placebo. Groeihormoon en placebo worden gratis geleverd door een producent van groeihormoon. De studieduur is 2 jaar. Dat betekent dat alle kinderen 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 krijgen alle patiënten een groeihormoon stimulatietest.

Aan het eind van 2012 waren er 22 kinderen/jongvolwassenen geïncludeerd in de Transition Study. Daarvan hebben 14 jongvolwassenen de studie al geheel doorlopen.

### 3. PWS YAP study

Jongvolwassenen tot en met 25 jaar die de Cohort study of de Transition study doorlopen hebben, worden met groeihormoon behandeld in de Young Adult PWS Study, YAP Study. Het doel van deze studie is het bepalen van de dosis groeihormoon voor een volwassene met PWS, aan de hand van de resultaten van de Dexa-scan en de bloedsuikerslagen. Groeihormoon en placebo worden gratis geleverd door een producent van groeihormoon. Er wordt gestart met de reguliere dosis groeihormoon voor volwassenen 0,33 mg/m<sup>2</sup>/dag. We willen graag nastreven dat de jongvolwassenen hun verkregen lichaamssamenstelling behouden. Daarbij zullen we het psychosociaal functioneren blijven volgen. Er zijn momenteel 12 jong volwassenen geïncludeerd in de YAP studie.

### Toekomst

Infants met PWS

Om de ontwikkeling van kinderen met PWS beter in kaart te kunnen brengen is het van belang om de kinderen vanaf hele jonge leeftijd te volgen (leeftijd van 0 tot 3 maanden). In de toekomst willen we een onderzoek opzetten waarbij de kinderen vanaf het moment dat de diagnose van PWS gesteld is gevolgd worden. Zo kan er bijvoorbeeld onderzocht worden wanneer het omslagpunt van 'failure to thrive' naar hyperfagie en obesitas plaatsvindt. Als de oorzaak van het omslagpunt bekend wordt, kan het mogelijk in de toekomst voorkomen worden. We onderzoeken dit door de eetlustregulerende hormonen in het bloed beter in kaart te brengen.

Een ander aspect dat alleen op deze hele jonge leeftijd bekeken kan worden is of er sprake is van minipuberteit bij kinderen met PWS. De aan- of afwezigheid hiervan beïnvloedt de puberteitsontwikkeling en vruchtbaarheid op latere leeftijd.

### Promotie

Op 30 november 2012 heeft Elbrich P.C. Siemensma haar proefschrift getiteld:

'Prader-Willi Syndrome Adrenarche, gonadal function, cognition, psychosocial aspects and effects of growth hormone treatment in children', met succes verdedigd.

### Medewerkers

#### Stichting Kind en Groei

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

Mw. dr. E.P.C. Siemensma, arts-onderzoeker en studietoördinator tot juli 2012, gepromoveerd op 30 november 2012

Mw. drs. N.E. Bakker, arts-onderzoeker en studietoördinator vanaf maart 2011

Mw. drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker en studietoördinator vanaf april 2012

Mw. M. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige

Mw. drs. Z. Troeman, psychologe tot september 2012

Mw. drs. E. Janssen, psychologe vanaf september 2012

Mw. A. Lukoshe MSc, onderzoeker

#### UMC St. Radboud Nijmegen

Dr. B.J. Otten, kinderarts-endocrinoloog

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

## Psychiatric Disorders Study (PD studie)

Psychiatrische stoornissen bij kinderen en jong volwassenen met het Prader-Willi syndroom

### Algemeen

Tijdens het opgroeien van een kind met het Prader-Willi syndroom (PWS) kunnen gedragsveranderingen ontstaan, sommige leiden tot psychiatrische problemen. In de PD studie worden kinderen en jong volwassenen tussen de 7 en 24 jaar oud met het Prader-Willi syndroom (PWS) longitudinaal onderzocht op hun gedrag en de veranderingen hierin. De deelnemers van de PD studie zijn afkomstig uit de Landelijke PWS studie, de PWS Cohort Studie en de PWS Transitie Studie.

De PD studie wordt mede mogelijk gemaakt door financiële steun van het Prader-Willi Fonds en Fonds NutsOhra.

### Doelstelling

De PD studie heeft als doel om gedragskenmerken en psychiatrische kenmerken in kaart te brengen. Met deze informatie willen wij ouders en kinderen beter kunnen begeleiden in de ontwikkeling van het kind en waar mogelijk problemen in een vroeger stadium opmerken en voorkomen.

De aandachtspunten van de studie zijn onder andere het onderzoeken van:

- de leeftijd waarop symptomen in de psychopathologie/psychiatrie optreden
- de (mogelijke) relatie tussen genetische oorzaak van PWS en symptomen
- of en zo ja hoe symptomen veranderen als kinderen ouder worden
- de relatie van eerste symptomen en het ontwikkelen van een echte psychiatrische stoornis.

Tevens wordt gekeken naar het effect van groeihormoon op de ontwikkeling van de verschillende psychiatrische stoornissen.

### Methode

Het onderzoek bestaat uit klinische observaties, psychologische en psychiatrische testen bij het kind, afname van oudervragenlijsten en een bloedafname bij het kind. Door bloedonderzoek wordt getracht factoren te bepalen die een psychiatrische stoornis kunnen voorspellen (aminozuren, neopterine, HVA). Het onderzoek bij kinderen tussen 7-18 jaar wordt 1x per 2 jaar afgenomen. Een deel van de testen wordt tijdens de jaarcontrole afgenomen, de rest wordt in de thuissituatie voltooid. De jongvolwassenen tussen 18-24 jaar worden jaarlijks in het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie te Venray beoordeeld door Professor Verhoeven, psychiater. Bij deze beoordeling zullen ook neuropsychiatrische testen afgenomen worden. De bloedafname bij de jongvolwassenen vindt plaats tijdens de jaarcontrole.

### Resultaten in 2012

In 2012 is de kinderstudie tot 18 jaar uitgebreid tot 66 deelnemers en is de eerste testafname afgesloten. Uit deze cross-sectionele data is analyse van de Theory of Mind en kenmerken van het autisme voltooid. Het hieruit voortkomende artikel "Impaired Theory of Mind and Autism Spectrum Disorder in children with Prader-Willi syndrome" is gepubliceerd.

In de jongvolwassenstudie, parallel aan de PWS Transitie Studie, is de eerste testafname bij 10 deelnemers afgesloten.

### Toekomst

In 2013 vindt de tweede testafname van de kinderstudie plaats tijdens de jaarcontrole en huisbezoeken. De cross-sectionele data over compulsies en de longitudinale data over het adaptief functioneren op het gebied van communicatie, dagelijks- en sociaal functioneren zullen in 2013 geanalyseerd worden. De opgedane kennis zal worden verspreid middels presentaties, posters lezing. De tweede testafname voor de jongvolwassenenstudie zal ook in de aankomende 2 jaren plaatsvinden.

**Medewerkers:****Stichting Kind en Groei**

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

Mw. drs. S.T. Lo, arts-onderzoeker, studietoördinator

Mw. M. van Eekelen, onderzoeksverpleegkundige

**Koraalgroep en de Hondsborg**

P.J.L. Collin, kinderpsychiater

**Erasmus MC Rotterdam/ Vincent van Gogh Instituut**

Prof. dr. W.M.A. Verhoeven, psychiater

In 2010 is de MRI studie gestart, een onderzoek binnen de Prader-Willi studies in samenwerking met de afdeling Radiologie van het Erasmus MC. De MRI studie is voor zover bekend de eerste studie die specifiek gericht is op het in kaart brengen van de hersenstructuren en hersenontwikkeling bij kinderen met PWS (tussen 6 en 19 jaar oud). De te verkrijgen inzichten kunnen een belangrijke rol spelen in het verbeteren en optimaliseren van de bestaande behandeling. De MRI studie wordt mede mogelijk gemaakt door financiële steun van stichting 't Trekpaert.

### Doelstellingen

Doel van deze studie is het in kaart brengen van de structuur en ontwikkeling van de hersenen van de kinderen met Prader-Willi syndroom om inzicht te verkrijgen in het mogelijke verband tussen de via landelijke de studie verkregen resultaten (lengte, gewicht, lichaamssamenstelling, verschillende endocriene parameters, voedingspatronen) en de anatomie van de hersenen. Ook wordt er per leeftijdscategorie (prepuberaal en puberaal) gekeken of er mogelijk samenhang is tussen verschillende hersenstructuren en:

- duur van behandeling met groeihormoon, leeftijd bij start van behandeling
- genetische achtergrond van PWS (deletie, maternale uniparentale disomie, translocatie of imprintingsstoornis)
- de aard en ernst van gedragsproblematiek en autistiforme kenmerken
- taalontwikkeling en taalproblemen
- slaapstoornissen
- algemeen cognitief functioneren en IQ score
- het wel/niet in de puberteit komen

### Methoden

Het onderzoek is opgezet als een 'between subjects design', dat wil zeggen dat kinderen met genetisch bewezen PWS tussen 6 en 19 jaar oud vergeleken worden met gezonde kinderen tussen 6 en 19 jaar oud. In 2012 is de maximale inclusieleeftijd verhoogd van 15 naar 19 jaar oud. Alle kinderen die deelnemen aan de Cohort Study, in deze leeftijdscategorie, zijn uitgenodigd om deel te nemen aan de MRI studie. In totaal zullen er tussen de 50 en 80 kinderen met PWS geïnccludeerd worden, samen met 50-80 gezonde controles van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. De primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten van dit onderzoek zijn: totale hersenvolume, grijze/witte massa volume, volume van de verschillende hersenstructuren (hypofyse, nucleus caudatus, hippocampus, hypothalamus, etc.), witte stof banen (corpus callosum, commissura anterior en posterior, etc.) en de connectiviteit binnen de hersenkwabben. Verder zal er met behulp van resting state fMRI gekeken worden naar de bekende functionele netwerken binnen het brein.

### Resultaten

De voorlopige resultaten van data van 20 kinderen met PWS en 11 gezonde controles tussen 6 en 17 jaar oud zijn geanalyseerd. Er zijn grote verschillen gevonden tussen kinderen met verschillende subtypes van PWS, wat duidt op verschillen in zeer vroege hersenontwikkeling.

Kinderen met deletie hebben over het algemeen een kleiner brein (lagere volume van grijze en witte stof, kleinere hersenstam en cerebellum) vergeleken met gezonde controles. Ook hebben zij een kleinere hersenoppervlakte. Ten opzichte van de andere hersendelen zijn deze kleinere hersendelen wel in verhouding met de rest van de hersenen. Deze bevindingen duiden op achterstand in de hersengroei, wat al vroeg in de ontwikkeling wordt bepaald (tweede en derde trimester). Verder is de dikte van de hersenschors vergelijkbaar met die van de gezonde controles, wat suggereert dat de neuronale migratie (eerste en tweede trimester) goed is verlopen en/of dat de verdere optimalisatie van de hersenschors (pruning, derde trimester en eerste levensjaar) grotendeels onverstoord is. Ook zien we geen tekenen van vervroegde corticale atrofie/overmatige pruning en geen significante vergroting van de ventrikels.

Kinderen met een disomie hebben vergelijkbare volumes van grijze en witte stof en cerebellum, maar een kleinere hersenstam, vergeleken met gezonde controles. Ook de hersenoppervlakte is niet

verschillend bij deze kinderen. Deze bevindingen suggereren dat kinderen met een disomie minder groeiachterstand hebben gehad dan kinderen met een deletie tijdens het tweede en derde trimester. Echter, kinderen met een disomie hebben een iets verdikte hersenschors, wat duidt op overtollige neuronale migratie (eerste en tweede trimester) en/of onvoldoende pruning, zoals ook beschreven is in kinderen met autisme. Ook hebben we een hogere volume van hersenvocht op de oppervlakte van de hersenen en vergrootte laterale ventrikels gevonden, die niet meer in verhouding staan met de totale hersenvolume. Deze bevindingen suggereren dat er sprake is vervroegde corticale atrofie en/of overmatige pruning. Deze processen hebben waarschijnlijk al na de geboorte plaatsgevonden.

### **Medewerkers**

#### **Stichting Kind en Groei**

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

N. Bakker, arts-onderzoeker, studietoecoördinator

A. Lukose, onderzoeker

M. van Eekelen, research verpleegkundige

#### **Erasmus MC Rotterdam**

Assoc. Prof. T. White, kinderpsychiater en hoofd Kinder Neuro Imaging Center (KNICR) Rotterdam

Prof. dr. A. van der Lugt, radioloog, Erasmus MC Rotterdam

## 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 steeds 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. Mogelijk hebben oudere kinderen baat bij het additioneel uitstellen van de puberteit middels behandeling met gonadotrofine releasing hormoon analoog (GnRH<sub>a</sub>).

### 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/m<sup>2</sup>/dag versus dubbele dosering van 2mg/m<sup>2</sup>/dag). Daarnaast onderzoekt de SGA-studie de toegevoegde waarde van het uitstellen van de puberteit door middel van 2 jaar GnRH<sub>a</sub> 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 kindziekenhuis 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) gestart met behandeling, waarvan 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.

Inmiddels hebben veel jongeren uit de SGA-studie hun eindlengte bereikt. Eind 2012 hadden in totaal 109 jongeren hun groeihormoonbehandeling afgerond; 16 jongeren voortijdig en 93 jongeren na het bereiken van hun eindlengte.

### Resultaten

In 2012 zijn de volgende resultaten van de SGA studie gepubliceerd:

- **Het effect van groeihormoonbehandeling op de schildklierfunctie bij SGA-geboren kinderen**

Een normale schildklierfunctie is essentieel voor de groei en ontwikkeling van kinderen. Om stoornissen in schildklierfunctie bij kinderen te kunnen detecteren, zijn referentiewaarden nodig. Deze waarden verschillen bij volwassenen en kinderen. Wij hebben referentiewaarden opgesteld voor diverse schildklierhormonen. Bij een grote groep gezonde pasgeborenen, kleuters, kinderen en adolescenten werden de schildklierhormonen in het bloed bepaald. Vervolgens werden deze vergeleken met dezelfde schildklierhormonen in te kleine, SGA-geboren kinderen vóór de puberteit, tijdens de puberteit en tijdens het onderdrukken van de puberteit middels GnRH<sub>a</sub>. Tevens werd het verloop van de schildklierfunctie tijdens 2 jaar groeihormoonbehandeling bepaald.

Schildklierhormonen in te kleine, SGA-geboren kinderen zijn vrijwel vergelijkbaar met de referentiepoulatie. Puberteit en groeihormoonbehandeling resulteren in een verschuiving van schildklierhormonen naar een meer actieve "groeistand". Onze bevindingen tonen aan dat groeihormoonbehandeling de schildklierhormonen beïnvloedt (meer actief schildklierhormoon, nodig voor de groei), maar dat het geen verstoring van de schildklierfunctie veroorzaakt.

- **Botdichtheid en lichaamssamenstelling bij SGA-geboren kinderen**

Tussen het twintigste en dertigste levensjaar bereiken de botten hun maximale massa (piek-bot-massa). Voor een goede botopbouw zijn onder andere voeding en lichaamsbeweging/sport van belang. Gebaseerd op voorgaand onderzoek, zou groeihormoonbehandeling een verbetering van de botdichtheid en de lichaamssamenstelling geven, terwijl GnRHa juist een negatief effect op deze parameters zou hebben. Wij onderzochten de botdichtheid van het gehele lichaam (BMDTB), de botdichtheid van de wervelkolom (BMDLS) en de botdichtheid van de wervelkolom gecorrigeerd voor de lengte (BMADLS), de spiermassa, de vetmassa en de vetverdeling tijdens groeihormoonbehandeling met of zonder 2 jaar puberteitsuitstel door middel van GnRHa. De botdichtheid en de lichaamssamenstelling werden gemeten met Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) scans tijdens groeihormoonbehandeling tot volwassenlengte (52 kinderen met combinatiebehandeling GH/GnRHa).

Bij aanvang van de behandeling was de botdichtheid, gecorrigeerd voor de kleine lengte, vergelijkbaar met de referentiepopulatie. Na het bereiken van de volwassenlengte had 93% van de kinderen een normale botdichtheid van het gehele lichaam en 99% een normale botdichtheid van de wervelkolom ( $>-2$  and  $<+2$  SDS). Twee jaar GnRHa naast groeihormoonbehandeling had geen negatief effect heeft op de veranderingen in botdichtheid of lichaamssamenstelling.

SGA-geboren adolescenten hebben een verlaagde botdichtheid, maar deze is normaal voor de kleine lengte. Tijdens groeihormoonbehandeling verbetert de botdichtheid, resulterend in een normale volwassen botdichtheid voor vrijwel iedereen. Twee jaar GnRHa naast groeihormoonbehandeling heeft geen negatief effect op de botdichtheid of de lichaamssamenstelling.

- **Volwassen lengte bij SGA-geboren kinderen**

De leeftijd waarop de puberteit start bij te kleine SGA-geboren kinderen, is vergelijkbaar met andere kinderen. Toch kan de puberteit relatief vroeg beginnen; een kind is dan niet te jong, maar te klein bij de start van de puberteit. Een kind kan hierdoor uiteindelijk bij een heel kleine lengte al uitgegroeid zijn. Algemeen wordt aangenomen dat groeihormoonbehandeling effectiever is als je op jongere leeftijd start, en dat het weinig baat meer heeft als rondom de puberteit groeihormoonbehandeling wordt gestart. Een belangrijk doel van de SGA studie was het bepalen van de effectiviteit van groeihormoonbehandeling wanneer gestart wordt op de leeftijd van 8 jaar of ouder. De groei van 40 pubertaire kinderen met een slechte lengteprognose bij start werd gedetailleerd in kaart gebracht, tijdens een combinatiebehandeling van groeihormoon en 2 jaar puberteitsuitstel door middel van GnRHa (GH/ GnRHa).

Bij start van de behandeling was de gemiddelde leeftijd 11,2 jaar en was 46% van de kinderen al in de puberteit. De lengte-winst was gemiddeld 1,2 SDS, overeenkomend met gemiddeld 8 cm voor meisjes en 11 cm voor jongens. GH 2mg/m<sup>2</sup> per dag tijdens de puberteit resulteerde in 0,6 SDS betere volwassen lengte vergeleken met de standaard dosering van 1mg/m<sup>2</sup> per dag ( $p=0.002$ ). De individuele variatie is echter groot; sommige kinderen groeiden indrukwekkend goed met GH 1mg/m<sup>2</sup> en sommige kinderen groeiden matig met GH 2mg/m<sup>2</sup>.

Kinderen die al in de puberteit waren met een slechte lengtevoorspelling (lengte bij start puberteit  $<140$  cm), groeiden tijdens de combinatiebehandeling GH/GnRHa gemiddeld nog het volgende: meisjes 23.5 en 26.3 cm met respectievelijk 1 en 2mg GH, jongens 31.8 en 34.7 cm met respectievelijk 1 en 2mg GH, respectievelijk.

Ook wanneer gestart wordt tijdens adolescentie, kan groeihormoonbehandeling een normale volwassen lengte realiseren in te kleine SGA-geboren kinderen, vooral met een dubbele dosis groeihormoon. Als de lengteprognose bij start van de puberteit slecht is, kunnen kinderen baat hebben bij gecombineerde GH/GnRHa behandeling.

### **Toekomst**

In het nacontrole traject van de SGA-studie zien wij de deelnemers van de SGA-studie terug na het stoppen van GH behandeling. Bij stop, na een half 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.



## **Promotie**

Op 9 november 2012 heeft Annemieke Lem haar proefschrift getiteld: 'Short Adolescents Born Small for Gestational Age' met succes verdedigd. Sinds september 2012 is Manouk van der Steen arts-onderzoeker van de SGA-studie.

## **Medewerkers**

### **Stichting Kind en Groei**

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

Mw. drs. A.J. Lem, arts-onderzoeker (SGA), tot augustus 2012, gepromoveerd op 9 november 2012

Mw. drs. M. van der Steen, arts-onderzoeker, vanaf september 2012

Mw. J. Bontenbal-van de Wege, onderzoeksmedewerker

Mw. E. Janssen, psycholoog, vanaf september 2012

## **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 van naar schatting 20.000 personen zal bevatten.

In Nederland worden gegevens gebruikt uit de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG). Daarbij wordt toestemming gevraagd om zo nodig aanvullende informatie te vragen bij behandelend artsen. 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.

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 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 2012 is er nog een nazending geweest aan 6 personen van wie eerder het adres niet kon worden achterhaald of onjuist bleek te zijn. Eind 2012 hadden 877 personen gereageerd, 61 personen (3%) lieten weten de vragenlijst niet te willen of kunnen beantwoorden.

2012 stond in het teken van het verzamelen van gegevens over doodsoorzaken en het optreden van tumoren en/of kwaadaardige bloedziekten die zijn vastgesteld na start van de GH-behandeling. Voor het verkrijgen van deze laatste gegevens is een koppeling uitgevoerd met de Nederlandse Kankerregistratie die wordt beheerd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).

De definitieve conclusies op basis van de analyse van alle deelnemende landen worden in de loop van 2014 verwacht.

## **Toekomst**

De resultaten van deze studie worden in 2014 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 coordineert 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 Humatrope. De medewerkers die bij deze studie betrokken zijn, zorgen voor het verzamelen van de gegevens van de patiënten die in deze studie zijn geïnccludeerd. Ook zijn zij verantwoordelijk voor de levering van gecodeerde relevante gegevens in het kader van de studie.

## **Medewerkers**

### **Stichting Kind en Groei**

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

Mw. I. van Gemert, onderzoeksmedewerker

# Personeel

## 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. I. van Gemert, monitor

Mw. F. Genis, monitor

Mw. S. Poeran, secretaresse

Mw. C. Snickers-Storm, monitor

Mw. L. Velt, monitor

Mw. dr. S. de Zeeuw, datamanager

### Studies

Mw. S. Aammari, student-assistent (SGA)

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

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

Mw. A. Costerus, psycholoog (PWS, SGA)

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

Mw. J. van Houten, onderzoeksmedewerker (SGA)

Mw. M. Huibregtse-Schouten, onderzoeksverpleegkundige (SGA)

Mw. E. Janssen, psychologe (PWS) vanaf oktober 2012

Mw. E. Koopman, onderzoeksmedewerker (SGA) tot november 2012

Mw. drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker vanaf april 2012

Mw. drs. A.J. Lem, arts-onderzoeker (SGA) tot augustus 2012, gepromoveerd op 9 november 2012

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

Mw. A. Lukose MSc, onderzoeker (MRI)

Mw. dr. E.P.C. Siemensma, arts-onderzoeker tot juli 2012, gepromoveerd op 30 november 2012

Mw. drs. M. van der Steen, arts-onderzoeker vanaf september 2012

### Informatievoorziening

Mw. drs R.J. Doornenbal, communicatiemedewerker

Drs. S. Spaans, ICT medewerker/ programmeur

# Financieel overzicht

## Jaarrekening

De financiële balans van Stichting Kind en Groei over 2012 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 496015850 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:

Pfizer BV  
Novo Nordisk Farma BV  
Eli Lilly Nederland  
Ferring Pharmaceuticals

Onderstaande donateurs hebben een donatie gegeven met een specifiek doel:

t Treckpaert  
Prader-Willi fonds  
Fonds NutsOhra

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

# VOORUITBLIK 2013

## **PWS informatiemap**

In Nederland worden jaarlijks ongeveer twaalf kinderen met het Prader-Willi syndroom geboren. Omdat PWS zo zelden voorkomt, is gespecialiseerde kennis niet altijd binnen handbereik. Stichting Kind en Groei wil hierop inspelen en een informatiemap gaan ontwikkelen met de belangrijkste informatie over het Prader-Willi syndroom, aangevuld met adviezen en praktische informatie over de zorg voor kinderen met PWS. De map is bedoeld als handreiking voor ouders en/of verzorgers van een kind of jongvolwassene met PWS en hun nabije omgeving.

## **Richtlijn PWS**

Voor medici zijn we van plan een landelijke richtlijn op te stellen voor de diagnostiek en behandeling van kinderen met het Prader-Willi syndroom. Deze richtlijn zal een duidelijk overzicht van de aanbevelingen voor de medische zorg van kinderen met PWS gaan geven.

## **Nieuw onderdeel PWS studie**

In 2013 zullen er twee nieuwe onderdelen aan de Prader-Willi studie toegevoegd worden. Beide onderdelen hebben te maken met het eetgedrag van kinderen en jongvolwassenen met PWS. Het ene onderdeel wordt gedaan bij kinderen tot de leeftijd van 4 jaar. Het andere onderdeel is vanaf 4 jaar tot de jongvolwassen leeftijd. Er zal gekeken worden naar stoffen en hormonen in het bloed die te maken hebben met het honger- en verzadigingsgevoel, zoals ghreline.

Bij gezonde personen zet een hoge waarde van ghreline aan tot eten. In het nieuwe onderdeel van de studie gaan we de waarden onderzoeken van de hormonen in het bloed van de kinderen en jongvolwassenen met PWS. Deze waarden vergelijken we met de waarden van leeftijdsgenootjes zonder PWS. Door dit te bestuderen in jonge en oudere kinderen kan mogelijk worden ontdekt waarom jonge kinderen met PWS niet om eten vragen en de meeste oudere kinderen met PWS altijd honger hebben. Daarnaast willen we onderzoeken of er een verband is tussen de waarden en het eetgedrag van het kind.

Een deel van deze studie zal gefinancierd worden uit een beurs die ontvangen is van de European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) voor onderzoek naar jonge kinderen met PWS.

## Publicaties en presentaties

Ernst MA, Simons MY, Gerver AJ, Zandwijken GR, Zimmermann LJ, Gerver WJ: Change in total body water as a predictive tool for growth hormone treatment response. *Hormone research in paediatrics* 2012;78:18-23.

Freriks K, Sas TC, Traas MA, Netea-Maier RT, den Heijer M, Hermus AR, Wit JM, van Alfen-van der Velden JA, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Gotthardt M, Dejonckere PH, Zandwijken GR, Menke LA, Timmers HJ: Long-term effects of previous oxandrolone treatment in adult women with turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012;168:91-99.

Sävendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel J-C, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A: Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, the Netherlands, and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGHE study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97:E213-E217.

### PWS

Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):E1766-73. doi: 10.1210/jc.2012-1595. Epub 2012 Jun 21.

Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA, Oostdijk W, Bocca G, Mieke Houdijk EC, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, van Wieringen H, Vreuls RC, Jira PE, Schroor EJ, van Pinxteren-Nagler E, Willem Pilon J, Lunshof LB, Hokken-Koelega AC. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2307-14. doi: 10.1210/jc.2012-1182. Epub 2012 Apr 16.

Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):E452-9. doi: 10.1210/jc.2011-1954. Epub 2011 Dec 21.

### SGA

Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, de Ridder MA, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3170-8. doi: 10.1210/jc.2012-1759. Epub 2012 Jun 26.

Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Bone mineral density and body composition in short children born SGA during growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):77-86. doi: 10.1210/jc.2012-2492. Epub 2012 Nov 2.

Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC, Noordam C, Odink RJ, Oostdijk W, Schroor EJ, Sulkers EJ, Westerlaken C, Hokken-Koelega AC. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):4096-105. doi: 10.1210/jc.2012-1987. Epub 2012 Aug 17.

# Kind en Groei

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam, Nederland  
Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam, Nederland  
[www.kindengroei.nl](http://www.kindengroei.nl)

T +(31) 10 22 515 33  
F +(31) 10 22 501 33  
E [info@kindengroei.nl](mailto:info@kindengroei.nl)