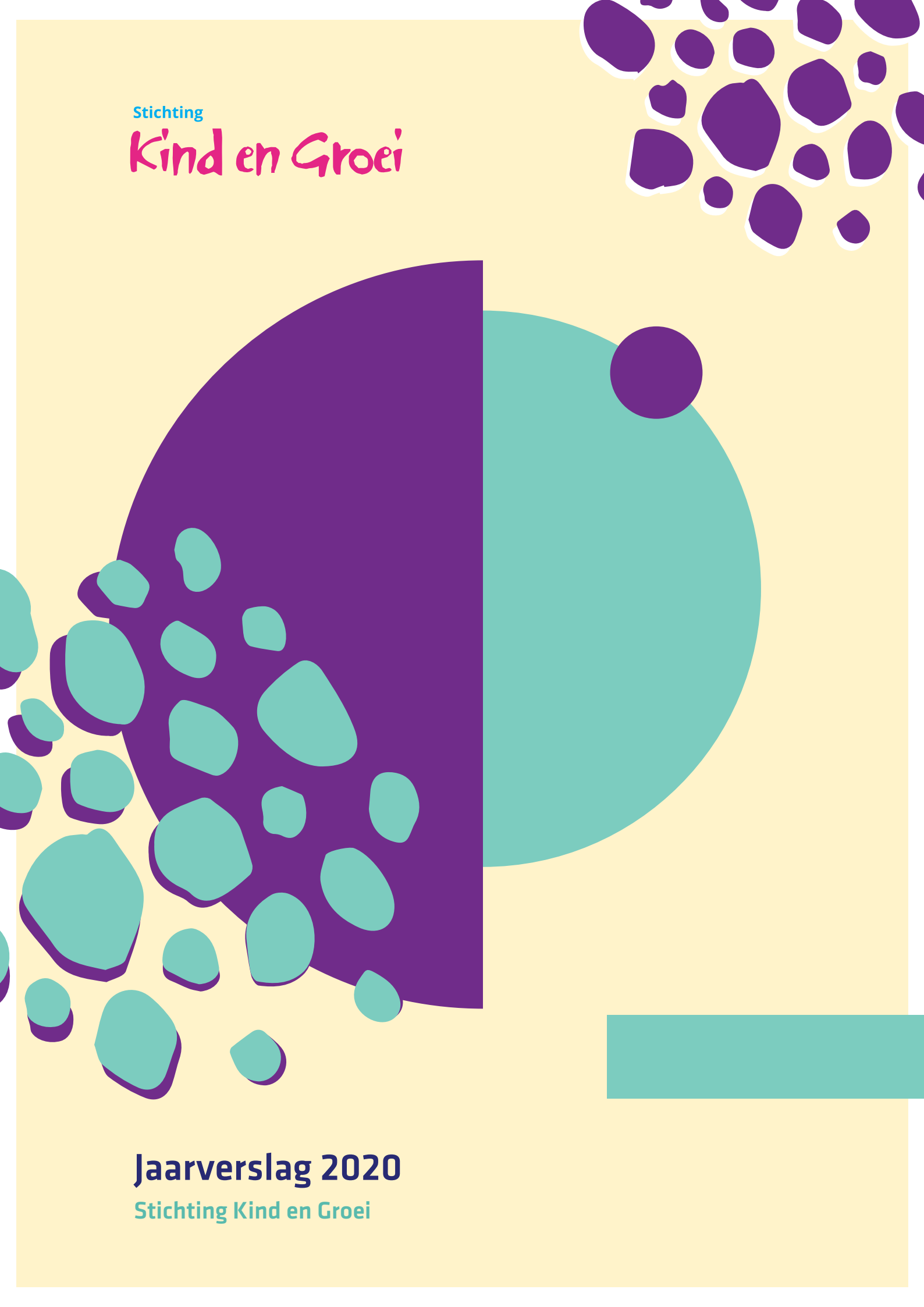


Stichting
Kind en Groei

Jaarverslag 2020
Stichting Kind en Groei



Inhoud

Medewerkers	3	Prader-Willi syndroom studies	8
Geschiedenis Stichting Kind & Groei	4	Small for Gestational Age studie	17
Over Stichting Kind & Groei	5	Financieel overzicht	19
Onze activiteiten in 2020	7	Vooruitblik op 2021	20
Onderzoek	7		

Stichting Kind en Groei

Kenniscentrum voor groei en ontwikkeling van het kind

Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam, Nederland
Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam, Nederland
+(31) 10 22 515 33 (telefoon) | +(31) 10 22 501 33 (fax)
info@kindengroei.nl

KvK 41200060

Bankrekening NL78 ABNA 0537142185



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 groeiproblemen. De stichting verricht verschillende vormen van wetenschappelijk onderzoek en verzorgt informatievoorziening aan ouders, kinderen en behandelaars.

www.kindengroei.nl

Medewerkers Stichting Kind en Groei

Bestuur

Ir. G.J. van Herrewegen,

voorzitter

Drs. G. van Tongeren,

penningmeester

Mw. dr. J.P. Schermers,

secretaris

Drs. M. Schut,

Lid

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

ambtelijk secretaris

Manager

Mw. I. Beukers

Medewerkers Studies SGA

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

projectleider

Mw. J. Bontenbal-van de Wege,

onderzoeksverpleegkundige

Dhr. drs. W.J. Goedegebuure,

arts-onderzoeker

PWS-like

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

projectleider

Mw. drs. A. Juriaans,

arts-onderzoeker en studietoelichting

Mw. J. Hiemstra,

onderzoeksverpleegkundige

Mw. Drs. E. Mahabier,

Msc, psycholoog

PWS

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

projectleider

Mw. drs. L. Damen,

arts-onderzoeker en studietoelichting

Mw. drs. L.N. Grootjen,

arts-onderzoeker en studietoelichting

Mw. M. van Eekelen,

onderzoeksverpleegkundige

Mw. J. Hiemstra,

onderzoeksverpleegkundige

Mw. drs. E. Mahabier,

MSc, psycholoog

IGF bioactivity

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

projectleider

Mw. M. Elizabeth,

laboratorium-analist

Informatievoorziening

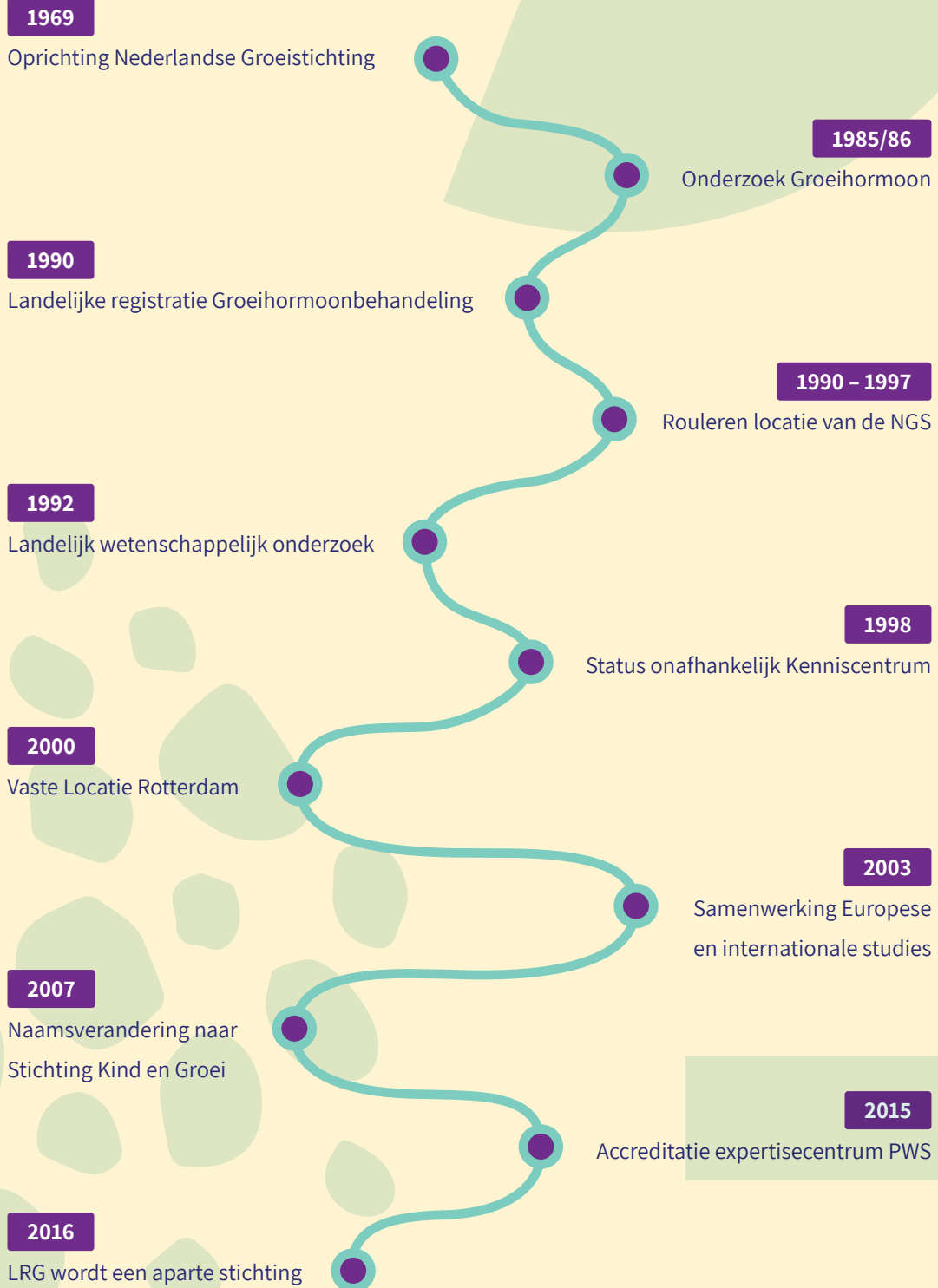
Dhr. drs. S. Spaans,

ICT / programmeur



PWS team

Geschiedenis Stichting Kind en Groei



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 heeft als doel om wetenschappelijk onderzoek en kennis op het gebied van groei en ontwikkeling bij kinderen te bevorderen. Zodoende concentreert de stichting zich op het realiseren van onderzoek naar groei- en ontwikkelingsstoornissen bij kinderen, het evalueren van bestaande en nieuwe behandelmethoden en het informeren en adviseren van patiënten, artsen en belanghebbenden.

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 behandeling van groei- en ontwikkelingsstoornissen bij kinderen. Naast het evalueren van reeds bestaande behandelingen zijn we ook altijd op zoek naar de effecten van nieuwe behandelingen. Om dat te kunnen bewerkstelligen heeft Stichting Kind en Groei een Clinical Research Bureau (CRB) opgezet dat landelijke en multicenter onderzoeken coördineert en uitvoert.

Het Clinical Research Bureau beschikt over de kennis van en ervaring met het opzetten en uitvoeren van onderzoek dat voldoet aan (inter)nationale criteria zoals vastgelegd in de GCP (Good clinical Practice), Food and Drug Administration (FDA) en EU-richtlijnen. 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 2020 heeft uitgevoerd zijn: de Prader-Willi studies (verschillende studies naar kinderen en jongvolwassenen met het Prader-Willi syndroom), de Small for Gestational Age studie (een langlopende studie naar SGA-geboren kinderen) en de IGF bioactivity studie.

Het wetenschappelijk onderzoek betreft zowel klinisch-patiëntgebonden onderzoek als basaal wetenschappelijk onderzoek. De stichting is betrokken (geweest) bij een groot aantal nationale en internationale studies waarvan de resultaten werden gepubliceerd in zeer vooraanstaande medische tijdschriften, zoals The Lancet, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Clinical Endocrinology, European Journal of Endocrinology.

Expertisecentrum

Stichting Kind en Groei maakt deel uit van het Expertisecentrum Prader-Willi syndroom (PWS)/ Prader-Willi-like (PWS-like); een landelijk expertisecentrum voor kinderen en volwassenen met PWS en PWS-like, samen met de universitair medische centra van Rotterdam en Nijmegen, en ingebed in een landelijk netwerk van vijftien behandelcentra voor PWS. Het Expertisecentrum PWS/PWS-like houdt zich o.a. bezig met patiëntenzorg, wetenschappelijk onderzoek, het ontwikkelen van richtlijnen en zorgstandaarden, voorlichting en deskundigheidsbevordering. In 2016 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het Expertisecentrum PWS officieel geaccrediteerd.

Informatievoorziening aan patiënten, artsen en belanghebbenden

Door het coördineren en uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek en jarenlange ervaring met het evalueren van behandelmethoden 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. Met de verkregen kennis kunnen ouders beter worden ingelicht en advies krijgen bij vragen rondom het opgroeien van het kind met een groeistoornis. De voorlichting en ondersteuning van ouders en kinderen verloopt via onze medewerkers. Daarnaast ontwikkelt Stichting Kind en Groei landelijke richtlijnen en zorgstandaarden voor kinderartsen en wordt de opgedane kennis gedeeld door internationale publicaties in wetenschappelijke tijdschriften. De meest recente resultaten uit onze studies worden gedeeld via nieuwsbrieven naar ouders en kinderen en tijdens symposia voor ouders, zorgverleners en andere geïnteresseerden.

Multidisciplinair team

De Prader-Willi studie is in 2002 gestart. Kinderen met PWS worden sindsdien periodiek onderzocht en behandeld door het multidisciplinaire PWS-team van onze stichting (momenteel bestaande uit twee arts-onderzoekers, twee verpleegkundigen, fysiotherapeut, diëtist en een psycholoog).

Resultaat wetenschappelijk onderzoek in combinatie met multidisciplinaire zorg

De gezondheid en kwaliteit van leven van de kinderen en jongeren met PWS is in de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd. In 2002 was er nog nauwelijks iets bekend over PWS, maar sindsdien zijn er bij kinderen met PWS door Stichting Kind en Groei vele studies verricht, waardoor nu veel meer bekend is waarom verschillende problemen optreden en vooral hoe die moeten worden voorkomen en behandeld. Woonden de meeste kinderen met PWS vanwege alle problemen vroeger in instellingen en wist vrijwel niemand van hun bestaan, tegenwoordig hebben ze door alle zorg en ondersteuning, van o.a. ons multidisciplinaire team, veel minder problemen. De meesten kunnen nu naar school en later eenvoudig werk verrichten, zij nemen deel aan maatschappelijke activiteiten en kunnen tegenwoordig van hun leven genieten.

Onze activiteiten in 2020

Onderzoek

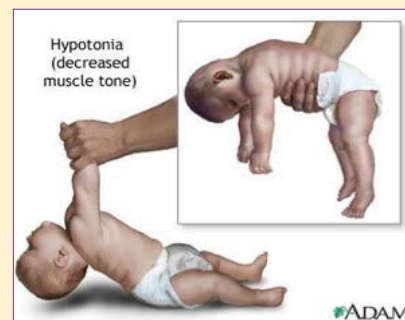
Het Clinical Research Bureau van Stichting Kind en Groei verricht mede op verzoek van de Adviesgroep Groeihormoon in samenwerking met Nederlandse kinderarts-endocrinologen een aantal grote (landelijke, Europese en internationale) studies. Een belangrijk doel van deze studies is om meer kennis te verkrijgen over de oorzaken, gevolgen en preventie van groeistoornissen. In dit hoofdstuk zal verslag worden gedaan van de wetenschappelijke studies die Stichting Kind en Groei in 2020 uitvoerde. De volgende studies zijn door Stichting Kind en Groei in 2020 verricht: PWS cohort, Young Adult PWS studie, Ghreline studie, ZEPHYR-studie, Prader-Willi-like studie en de ToM-training.

Prader-Willi syndroom studies

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 vanaf de leeftijd van ongeveer 4 jaar met een sterk risico op het ontwikkelen van obesitas, vertraagde puberteit, verstandelijke beperking, psychosociale stoornissen en gedragsproblemen.

Prader-Willi-like studie

Kinderen met PWL hebben dezelfde problematiek als kinderen met PWS, zoals een onverzadigbare eetlust (met overgewicht of obesitas als gevolg), gedragsproblemen en vaak een verstandelijke beperking. Aandoeningen als Temple syndroom en Schaaf-Yang syndroom zijn in de eerste fase vaak niet te onderscheiden van Prader-Willi syndroom en kenmerken zich door spier-slachte en voedingsproblemen na de geboorte.



Small for Gestational Age studie (SGA-studie)

Ongeveer 3% van de kinderen die in Nederland geboren wordt, voldoet aan de term Small for Gestational Age (SGA). Dat wil zeggen dat ze te klein of te licht zijn geboren voor de zwangerschapsduur. Een klein deel hiervan (10%) blijft hierna te klein en ondervindt problemen van hun te kleine lengte.

PWS Cohort studie

Voortzetting na het oorspronkelijke protocol:
Multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde
groeihormoonstudie bij kinderen met het Prader- Willi
syndroom: Effecten op de groei, lichaamssamenstelling,
activiteitsniveau en psychosociale ontwikkeling.

Doelstelling en resultaat

De meeste kinderen met PWS in Nederland nemen deel aan de PWS Cohort studie. Alle kinderen worden binnen de PWS Cohort studie gevolgd tot ze in de lengte zijn uitgegroeid. Het doel van de studie is het verzamelen van gegevens gedurende groeihormoonbehandeling over een lange periode om de effectiviteit en veiligheid van groeihormoon bij kinderen en jongeren met PWS te vervolgen. De volgende variabelen worden onder andere bestudeerd: (volwassen) lengte, gewicht en lichaamssamenstelling, cognitie, psychomotore ontwikkeling, gedrag en sociaal-emotionele ontwikkeling. Daarnaast wordt gekeken naar de veiligheid van de behandeling, door middel van verschillende onderzoeken (o.a. insulineresistentie, vetmetabolisme, slaap gerelateerde ademhalingsstoornissen). Aan het eind van 2020 zijn er in totaal 244 inclusies geweest in de PWS Cohort studie en ongeveer 138 kinderen namen nog actief deel aan het PWS Cohort. Er worden nog steeds nieuwe patiëntjes geïncludeerd.

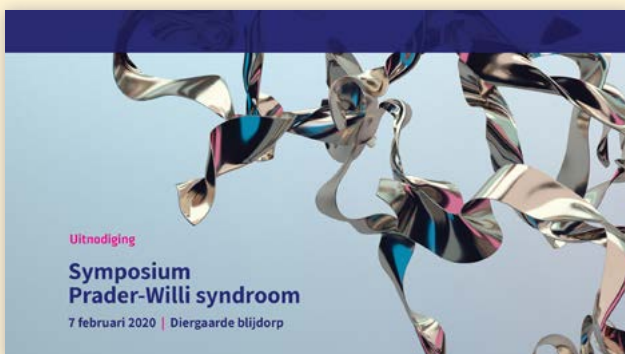
Young Adult PWS studie

Effecten van groeihormoon na het bereiken van de eindlengte: Een klinische zoektocht naar de optimale dosering van groeihormoon bij jongvolwassenen met Prader-Willi syndroom.

Doelstelling en resultaat

Jongvolwassenen tot en met 35 jaar die de Cohort studie of de Transitie studie doorlopen hebben of voorafgaand minimaal 2 jaar met groeihormoon zijn behandeld, kunnen met groeihormoon worden behandeld in de Young Adult PWS studie (YAP studie). Vanaf 2018 mogen ook jongvolwassenen deelnemen aan de YAP studie die in de kindertijd nooit zijn behandeld met groeihormoon. 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 groeifactorspiegel. Er wordt gestart met een groeihormoon dosis van 0,33 mg/m²/dag.

We willen dat de jongvolwassenen hun verkregen lichaamssamenstelling behouden. Daarbij zullen we het psychosociaal functioneren ook blijven volgen. Aan het eind van 2020 waren er in totaal 77 geïncludeerde jongvolwassenen in de Young Adult PWS studie.



Op vrijdag 7 februari 2020 vond het Prader-Willi symposium plaats voor ouders en overige geïnteresseerden. Hier werden onder andere presentaties gehouden over de meest recente onderzoeksresultaten en de komende studies.

Infant studie

Studie naar het vroege hormonale profiel van kinderen met het Prader-Willi syndroom om de overgang van vroege voedingsproblemen naar hyperfagie en obesitas te ontrafelen.

Doelstelling en resultaat

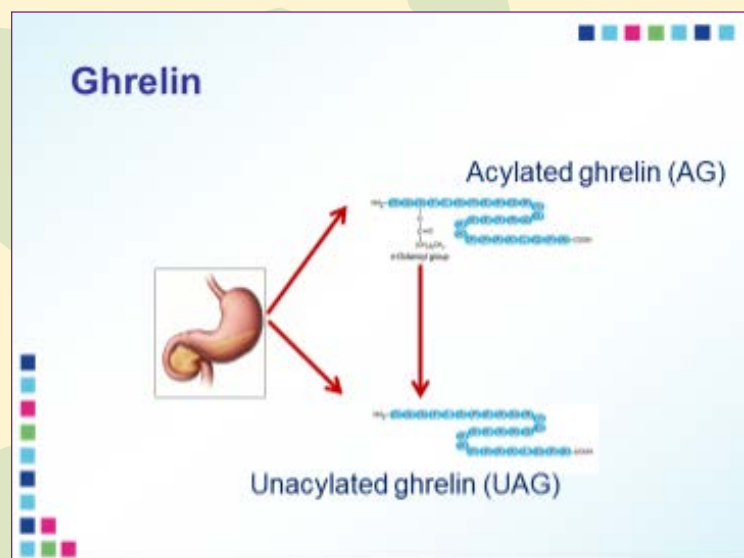
In samenwerking met PWS-centra in Frankrijk, Duitsland, België en Zweden werken we aan dit project. Bij ons en in deze andere landen worden jonge kinderen (leeftijd 0 tot 4 jaar) met PWS geïnccludeerd. We volgen deze kinderen om te kijken of en hoe de toegenomen eetlust zich ontwikkelt en kijken of er een verband is met hormonale veranderingen in het bloed. Daarnaast onderzoeken we of er sprake is van minipuberteit bij deze kinderen. Een van de hormonen die mogelijk een rol speelt bij eetlust is ghrelin. Ghrelin is in 2 vormen in het bloed aanwezig. Geacyleerd ghrelin (AG) zorgt voor een toename van de eetlust en een minder gunstige energiebalans. Ook heeft AG minder gunstige effecten op de suikerstofwisseling. Ongeacyleerd ghrelin (UAG) heeft een beschermend effect op verschillende cellen van het lichaam, waaronder spiercellen en cellen die te maken hebben met suikerziekte. Ook remt het de effecten van AG. De ratio tussen AG en UAG is belangrijk en een hoge AG/UAG ratio is ongunstig.

Ghrelina studie

Studie naar het eetlusthormoon ghreline bij kinderen en jongvolwassenen met Prader-Willi syndroom.

Doelstelling en resultaat

In 2013 zijn we gestart met een project waarbij we in bloedmonsters van kinderen en jongvolwassenen met PWS regelmatig het hongerhormoon ghreline bepalen. De spiegels van kinderen en jongeren met PWS hebben we vergeleken met twee controlegroepen, namelijk gezonde en obese kinderen en jongeren. Voor dit project werken we samen met PWS-centra in Lyon en in Toulouse. Uit de analyses van de bloedmonsters blijkt dat kinderen en jongeren met PWS hogere spiegels hebben van het hongerhormoon 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 van de toegenomen eetlust en interesse in eten. We blijven bloedmonsters verzamelen voor de bepaling van ghreline, zodat we in de toekomst de longitudinale veranderingen kunnen correleren met de spiegels.



Oxytocine studie

Intranasale toediening via de neusspray van oxytocine bij kinderen met het Prader-Willi syndroom:

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie. Effecten op sociaal gedrag en de eetlust, verzadiging en voedselinname.

Doelstelling en resultaat

In 2018 is een studie gestart als vervolg op de placebo-gecontroleerde studie naar het effect van oxytocine neusspray bij kinderen met PWS tussen de 6 en 14 jaar die in 2015 plaatsvond. In die studie werd gevonden dat de kinderen jonger dan 11 jaar die vier weken oxytocine hadden gebruikt, minder vaak boos of verdrietig waren en minder conflicten hadden ten opzichte van het placebo. Ook was er minder voedselgerelateerd gedrag. In de vervolgstudie onderzochten we wat de effecten zijn van drie maanden oxytocine op sociaal gedrag en op de eetlust, verzadiging en de voedselinname bij kinderen tussen de 3 en 11 jaar oud. Het onderzoek bestond uit twee fasen van elk 3 maanden, met daartussen een pauze van 1 maand. Elke deelnemer kreeg gedurende 3 maanden twee keer per dag oxytocine neusspray en 3 maanden twee keer per dag placebo neusspray. Er is geloot in welke volgorde de twee middelen worden gegeven. Tijdens de 7 maanden van de studie vonden er vier bezoeken in het ziekenhuis en twee telefonische afspraken plaats. Er zijn 26 kinderen geïncludeerd in deze studie.

Tijdens de bezoeken in het ziekenhuis werd er nuchter bloed geprikt, een DEXA-scan gemaakt, een psychologische test uitgevoerd en werd er aan ouders gevraagd een vragenlijst in te vullen over sociaal gedrag en eetgedrag.

De groep als geheel liet geen relevante verschillen zien op sociaal gedrag of op eetlust in vergelijking met de controlegroep. Binnen de groep werden er wel effecten

gevonden. De oxytocinebehandeling liet positieve effecten zien op sociaal- en eetgedrag bij jongens van 3-11 jaar met PWS en bij kinderen met een deletie. De behandeling met oxytocine werd goed verdragen en er waren geen ernstige bijwerkingen.

Op basis van deze resultaten kan bij sommige kinderen met PWS intranasale toediening van oxytocine worden overwogen. Maar individuele effecten moeten zorgvuldig worden geëvalueerd en de behandeling moet worden stopgezet als er geen effecten worden gevonden.



Voor meer informatie lees het volledige artikel (open access)

Oxytocin in young children with Prader-Willi syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial investigating 3 months of oxytocin

Damen L, Grootjen LN, Juriaans AF, Donze SH, Huisman TM, Visser JA, Delhanty PJD, Hokken-Koelega ACS.

Clin Endocrinol (Oxf). 2021 May;94(5):774-785. doi: 10.1111/cen.14387. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33296519; PMCID: PMC8246775.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen.14387>

De Zephyr-studie

Onderzoek naar het effect van het medicijn Livoletide op voedselgerelateerd gedrag en lichaamssamenstelling bij kinderen en jongvolwassenen met het Prader-Willi syndroom.

Doelstelling en resultaat

In 2019 zijn we gestart met fase 2b van de Livoletide studie. Het is een internationaal onderzoek, dat wordt uitgevoerd door verschillende centra in Europa en Noord Amerika bij 150 kinderen. Het gaat om een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek, welke bestaat uit twee fasen. De eerste fase ('core period') duurt in totaal 3 maanden. De deelnemers worden onderverdeeld in drie groepen, waarbij een derde met livoletide wordt behandeld in een hoge dosering, een derde krijgt livoletide in een lagere dosering en een derde krijgt een placebo. In de tweede fase ('extension period'), worden de deelnemers die placebo hebben ontvangen, verdeeld in de andere twee groepen. Alle deelnemers krijgen gedurende 9 maanden een lage of hoge dosering van livoletide. In beide periodes wordt er door middel van loting bepaald in welke groep de deelnemer terecht komt. Het onderzoeksmedicijn (livoletide) en de placebo worden via een onderhuidse injectie toegediend. Het onderzoek duurt in totaal 12 maanden. Gedurende deze 12 maanden komen de patiënten in totaal negen keer naar het Sophia Kinderziekenhuis. Tijdens deze bezoeken zullen er verscheidende onderzoeken plaatsvinden, waaronder een DEXA-scan en ECG. De inclusieperiode liep tot en met september 2019.

Er werden 9 potentiële kandidaten gescreend voor deelname aan de studie, waarvan er uiteindelijk 6 zijn geïncludeerd. Begin 2020 zijn de resultaten van de eerste drie maanden ('core period') geanalyseerd. Uit deze analyses bleken dat er geen verschillen waren tussen de groepen die behandeld waren met placebo, een hoge dosering livoletide of een lage dosering livoletide. Op basis van deze resultaten werd door de sponsor besloten om de studie vroegtijdig te beëindigen.

Prader-Willi-like

Onderzoek naar kenmerken en DNA-afwijkingen bij kinderen met PWL, en onderzoek naar het effect van behandeling met groeihormoon op lichaamssamenstelling, verstandelijke ontwikkeling, stofwisseling en het gedrag. We willen uiteindelijk 64 kinderen includeren, in de leeftijdscategorie van 4 t/m 16 jaar (voor meisjes t/m 14 jaar).

Doelstelling en resultaat

Inmiddels weten we, na uitvoerig onderzoek, dat groeihormoon positieve effecten heeft bij kinderen met PWS, maar er is nog niets bekend over de behandeling bij kinderen met PWL. Daarom kunnen we deze behandeling op dit moment alleen binnen een studie aanbieden aan een deel van de kinderen met PWL. Middels onze multidisciplinaire aanpak, hopen we te kunnen aantonen dat kinderen met PWL baat hebben bij dezelfde zorg als kinderen met PWS.

De studie duurt in totaal 2,5 jaar en bestaat uit twee fases, namelijk de gerandomiseerde fase en de observationele fase. Bij het gerandomiseerde deel worden de deelnemers door middel van loting in twee groepen verdeeld. Een groep kan gelijk beginnen met groeihormoon (behandelgroep) en een tweede groep zal een half jaar wachten met het starten met groeihormoon (controlegroep). Deze 13 groepen kunnen vervolgens met elkaar worden vergeleken, waardoor er beter kan worden geëvalueerd of het groeihormoon effect heeft. Na dit eerste half jaar krijgen alle deelnemers het groeihormoon tijdens het observationele fase. Tijdens het onderzoek zullen alle deelnemers zeven keer het ziekenhuis in Rotterdam bezoeken.

Gedurende het afgelopen jaar hebben kinderen met PWS uit het hele land het Expertisecentrum PWS bezocht en weten we inmiddels al veel meer over de diverse kenmerken en eigenschappen die zij hebben. Zo hebben we een aantal kinderen/jongvolwassenen leren kennen die veel last hebben van hun overgewicht en daar begeleiding voor zoeken. Ook hebben we gemerkt dat er regelmatig uitgebreide psychiatrische problematiek bij de aandoeningen voorkomt en hebben veel kinderen last van bijkomende problemen, zoals slaapproblemen en een sociaal-emotionele achterstand in ontwikkeling. Er is geregeld veel onbegrip vanuit de omgeving en als de kinderen ouder worden, en niet zelfstandig kunnen wonen, is het moeilijk om een geschikte woonvoorziening te vinden. Wij hebben ons de afgelopen periode ingezet om alle kinderen en hun ouders met een individuele aanpak de juiste hulp en begeleiding te bieden. Daarnaast zijn we gestart met de groeihormoonstudie en willen we het onderzoek uitbreiden op psychodiagnostisch vlak.

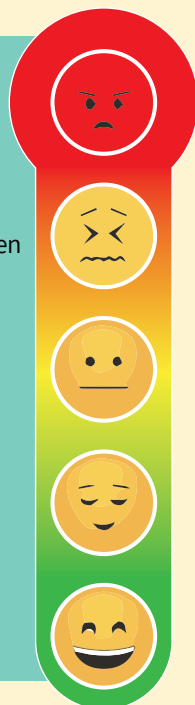
Theory of Mind (ToM) training

Consequenties beperking ToM:

- Alleen vanuit zichzelf kunnen denken
- Contact mist wederkerigheid
- Onbegrip grapjes

Training geeft inzicht in:

- 'ik' + 'ander'
 - Emoties & intenties
 - Lichaamstaal
- eigen gedrag op ander



ToM-training

Pilot naar effectiviteit van 'Theory of Mind' training bij kinderen met Prader-Willi syndroom. Deze training heeft als doel de sociale vaardigheden van kinderen met PWS te verbeteren. Oktober 2018 zijn we gestart met de ToM-trainingen. In verband met de coronacrisis zijn veel ouders huiverig om hun kind deel te laten nemen aan een groepstraining en hebben de trainingen een flinke periode stilgelegen. De mogelijkheden zullen desondanks opnieuw per regio bekeken en geïnventariseerd worden.

De ervaringen met de eerste groepjes waren veelal positief, vooral de bijeenkomsten zelf en de inhoud van de training zijn zeer goed ontvangen. De kinderen vinden het vaak leuk om elkaar te zien en genieten van de oefeningen tijdens de training. Ook zijn er wat uitdagingen, deze bestaan vooral uit praktische en logistieke punten, zoals reistijd en het inplannen van de training in de drukke roosters van de kinderen en het gezin. Daarnaast blijkt het tijdens de training zelf soms ook een uitdaging om ervoor te zorgen dat de oefeningen die aan bod komen voor alle kinderen relevant en nuttig zijn.

Achtergrond

Kinderen met het Prader-Willi syndroom hebben veelal een lichte verstandelijke beperking en lopen daarbij achter in hun sociaalemotionele ontwikkeling. Ze zijn daardoor vaak ernstig beperkt in hun sociaal functioneren. Meer specifiek lopen ze achter in de cognitieve 'Theory of Mind' aspecten en hebben daardoor o.a. moeite met het tonen van empathie en sociale wederkerigheid.

Onderzoek bij kinderen met Autisme Spectrum Stoornis (ASS) heeft aangetoond dat een vertraagde Theory of Mind (ToM) kan worden getraind en leidt tot een

verbetering in sociaal adequaat gedrag. Omdat kinderen met PWS vergelijkbare gedragsproblemen vertonen als kinderen met een ASS verwachten we dat kinderen met PWS zullen profiteren van dezelfde training. Momenteel is er geen andere behandeling beschikbaar die als doel heeft het sociaal gedrag van kinderen met PWS te verbeteren, terwijl hier wel grote behoefte aan is.

Doelstellingen

De sociale vaardigheden van kinderen met het Prader-Willi syndroom verbeteren (korte termijn) en daarmee hun (sociale) integratie op meerdere vlakken (school, werk, thuis) bevorderen (lange termijn).

Evaluatie

Eerste evaluatie

Inmiddels hebben drie groepjes aan de training deelgenomen (Westland, Utrecht en Friesland). De training was op maat gemaakt, dit betekent dat er kinderen van verschillende leeftijden en met verschillende hulpvragen meededen. Tussendoor en achteraf vonden er evaluatiemomenten plaats, de resultaten hiervan worden hieronder samengevat.

Positieve ervaringen ouders

- Meer interesse in mensen om zich heen (o.a. vragen stellen, letten op emoties)
- Ontmoeting met andere kinderen/jongeren met PWS gelijkenissen, maar ook verschillen zien
- Beter consequenties van eigen gedrag inzien
- Meer openstaan voor andere kinderen
- Sneller kunnen schakelen als iets anders loopt
- Thuis de oefeningen kunnen toepassen en gebruiken

Verbeterpunten ouders

- Na paar maanden herhalingsdag/opfriscursus
- Mapje met extra oefeningen/lege oefenbladen voor ouders
- Zelfde hulpvragen/niveaus in groep (logistieke uitdaging)

Toekomst

- Analyse vragenlijsten & ToM-testen
- Inventariseren behoefte trainingen
- Prader-Willi Like (PWL) groep?

Medewerkers van de PWS en PWL studies

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

Mw. drs. L. Damen,
arts-onderzoeker en studietoelichting

Mw. drs. L.N. Grootjen,
arts-onderzoeker en studietoelichting

Mw. drs. A. Juriaans,
Arts-onderzoeker en studietoelichting (PWL)

Mw. drs. E. Mahabier,
MSC, psycholoog

Mw. M. van Eekelen,
onderzoeksverpleegkundige

Mw. J. Hiemstra,
onderzoeksverpleegkundige

UMC St. Radboud Nijmegen,
Mw. dr. A.A.E.M. van der Velde,
kinderarts-endocrinoloog (PWS Cohort)

Publicaties PWS studies

Damen L, Grootjen LN, Donze SH, Juriaans AF, de Graaff LCG, van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS.

Three years of growth hormone treatment in young adults with Prader-Willi Syndrome previously treated with growth hormone in childhood: Effects on glucose homeostasis and metabolic syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Oct;93(4):439-448. doi: 10.1111/cen.14274. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32609902.

Damen L, Donze SH, Kuppens RJ, Bakker NE, de Graaff LCG, van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS.

Three years of growth hormone treatment in young adults with Prader-Willi syndrome: sustained positive effects on body composition. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun 24;15(1):163. doi: 10.1186/s13023-020-01440-6. PMID: 32580778; PMCID: PMC7313113.

Donze SH, Damen L, Mahabier EF, Hokken-Koelega ACS. Cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome during 8 years of growth hormone treatment. Eur J Endocrinol. 2020 Apr;182(4):405-411. doi: 10.1530/EJE-19-0479. PMID: 31961800.

Donze SH, Codd V, Damen L, Goedegebuure WJ, Denniff M, Samani NJ, van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS. Evidence for Accelerated Biological Aging in Young Adults with Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jun 1;105(6):2053-9. doi: 10.1210/clinem/dgz180. PMID: 31689713; PMCID: PMC7150612.

IGF-bioactivity studie

Studie naar bioactieve IGF en vrije IGF-I bij GH-behandelde en niet-behandelde PWS-patiënten en een controle groep.

Achtergrond

Biosynthetisch groeihormoon (GH) heeft het leven van veel patiënten met het Prader-Willi syndroom (PWS) veranderd. Groeihormoonbehandeling heeft gunstige effecten op de lichaamssamenstelling, fysieke prestaties, cognitie, psychomotorische ontwikkeling, ademhalingsfunctie en kwaliteit van leven van patiënten met PWS. Groeihormoonbehandeling is onderhevig aan strikte limieten, vanwege het smalle therapeutische bereik van groeihormoon. Als de groeihormoon dosis te hoog is, zou dit kunnen leiden tot acromegale kenmerken. Als de groeihormoon dosis te laag is, ervaren patiënten een slechte groei, vermoeidheid, toename van lichaamsvet, verlies van spiermassa en kracht, slechte inspanningstolerantie, neuro-cognitieve verslechtering en verminderde kwaliteit van leven.

Artsen meten serum immuno-reactieve IGF-I spiegels om de dosis groeihormoon te titreren. Bij patiënten met PWS zijn IGF-I-spiegels echter vaak veel hoger dan verwacht op basis van de groeihormoon dosis. Als gevolg hiervan moeten artsen de groeihormoon dosis verlagen, met als gevolg verlies van gunstige effecten van groeihormoon. Omdat veel groeihormoon behandelde patiënten met PWS lijken te profiteren van relatief hoge groeihormoon doses, veronderstellen we dat IGF mogelijk minder biologisch actief of minder beschikbaar is in mensen met PWS. Het bewijs voor lage IGF-bioactiviteit of biobeschikbaarheid zou geruststellend zijn voor klinici, omdat dit zou impliceren dat hoge spiegels van totaal IGF-I hoogstwaarschijnlijk geen negatief neveneffect hebben bij mensen met PWS.

Doelstelling

IGF KIRA opzetten om bioactieve IGF en vrije IGF-I te kunnen vergelijken met totaal immuno-reactieve IGF-I spiegels in GH-behandelde en niet-behandelde PWS-patiënten en een controlegroep. Om een beeld te krijgen welke parameter het beste is voor deze patiëntengroep. Biosynthetisch groeihormoon (GH) heeft het leven van veel patiënten met het Prader-Willi syndroom veranderd

Methode

Totaal IGF-I, bioactieve IGF en vrije 'biologisch beschikbare' IGF worden gemeten bij PWS-patiënten en gezonde controles. De biologische beschikbaarheid van IGF-I werd gemeten met in de handel verkrijgbare ELISA. IGF-bioactiviteit wordt gemeten met een IGF-I-specifieke Kinase Receptor Activation Assay (KIRA). Dit is een op cellen gebaseerd systeem, waarbij vrij beschikbaar IGF-I dat in serum aanwezig is, bindt aan de IGF-1-receptoren. Binding van IGF-I leidt tot autofosforilering van de receptor, dat vervolgens gemeten wordt met in de handel verkrijgbare ELISA's.

Resultaten

We vonden een indrukwekkend verschil in vrij IGF-I spiegels tussen PWS-patiënten en de controles. Vrije IGF-I spiegels in PWS-patiënten waren extreem laag. Zowel de vrije IGF-1 als de bioactieve IGF spiegels correleerden heel slecht met totaal immuno-reactieve IGF-I spiegels. IGF bioactiviteit in GH-behandelde PWS-patiënten was vergelijkbaar met (GH niet-behandelde) gezonde mensen. Meest belangrijk, GH-behandelde PWS-patiënten waarvan de IGF-I waarden zo hoog waren dat GH dosering verlaagd moest worden (totaal immuno-reactieve IGF-I tussen +2 en +5) hadden een IGF-bioactiviteit vergelijkbaar met gezonde controles.

Toekomst

Vrije IGF-I en bioactieve IGF referentie waarden vaststellen voor de normale populatie, vooral in kinderen. Hier wordt momenteel aan gewerkt en deze resultaten zullen volgen over 1-2 jaar.

Medewerkers van de IGF bioactivity studie

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

Mw. dr. L. de Graaff,
volwassen-endocrinoloog, projectleider

Mw. M. Elizabeth,
laboratorium-analist

Small for Gestational Age studie (SGA-studie + SGA Follow-up studie)

Achtergrond

Ongeveer 3% van de kinderen die in Nederland geboren wordt, voldoet aan de term Small for Gestational Age (SGA). Dat wil zeggen dat ze te klein of te licht zijn geboren voor de zwangerschapsduur. Een groot deel hiervan (90%) heeft hierna een goede groei en ondervindt geen problemen meer van hun kleine lengte. In 10% van de gevallen blijft de groei van de kinderen echter wel achter. Eerdere onderzoeken die we hebben verricht hebben uitgewezen dat groeihormoon vanaf de leeftijd van 4 jaar dan een goede behandeling is om alsnog de gewenste eindlengte te bereiken. Het was echter onvoldoende bekend of het starten van groeihormoon op een latere leeftijd, eventueel in combinatie van het remmen van de puberteit middels Gonadotrofine Releasing Hormoon analoog (GnRHa), ook effectief is.

Doelstellingen

In de SGA-studie onderzochten we de effectiviteit van groeihormoonbehandeling wanneer wordt gestart op een leeftijd van 8 jaar of ouder. Ook werden er twee doseringen van groeihormoon vergeleken (de standaarddosering van 1 mg/m²/dag versus dubbele dosering van 2 mg/m²/dag), alsmede het effect van de puberteitsremming middels 2 jaar GnRHa, op de eindlengte. Voor, tijdens en na stop van de behandeling werden diverse veiligheidsaspecten in kaart gebracht.

Methode

Iedere 3 maanden werden er controles uitgevoerd 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, Radboud UMC Nijmegen, Zaans Medisch Centrum Zaandam) door de medewerkers van Stichting Kind en Groei, in samenwerking met de lokale kinderarts. De kinderen werden door ons gemeten, gewogen en lichamelijk onderzocht. Sinds 2003 zijn 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 was ongeveer 11,5 jaar. De helft van de kinderen was al in de puberteit toen zij startten met behandeling.

Op 1 januari 2013 werd de inclusie voor de SGA-studie gesloten. Inmiddels heeft dan ook vrijwel iedereen de eindlengte bereikt en zijn we bijna aan het einde van de studie gekomen.

Resultaten

De GnRHa-behandeling is duidelijk van invloed op de start van de puberteit; deze wordt hiermee namelijk met 2 jaar uitgesteld. Voor ons is het belangrijk om de effecten te laten zien die deze behandeling heeft op de gezondheid van deze kinderen. Om dit te onderzoeken hebben we gedurende het nacontroletraject diverse veiligheidsaspecten in kaart gebracht; zoals de suikerhuishouding (suikertest), de lichaamssamenstelling (DEXA-scan), de botdichtheid (DEXA-scan) en de bloeddruk. Om dit te onderzoeken hebben we de opzet van de SGA-studie gebruikt. We hebben de groeihormoon (GH) en GH/GnRHa-groep op

de stopcontrole gebruikt en op de visites daarna. Onze resultaten laten zien dat de toevoeging van 2 jaar GnRHa behandeling op GH behandeling in kinderen die SGA geboren zijn geen negatieve effecten heeft op de metabole gezondheid. Jongvolwassenen met een gecombineerde GH/GnRHa behandeling hebben op de leeftijd van 21 jaar een goede insulinegevoeligheid, lichaamssamenstelling en botdichtheid, gelijkend aan de GH groep.

Concluderend kunnen we stellen dat de toevoeging van GnRHa behandeling aan een groeihormoonbehandeling om meer lengtewinst te boeken geen negatieve effecten heeft op de metabole gezondheid van SGA-geboren jongvolwassenen. Dit onderstreept nogmaals de veiligheid van de GnRHa-behandeling voor uitstel van de puberteit.

SGA- Follow-up studie

De meeste jongeren hebben inmiddels de SGA-studie voltooid. We zijn nu bezig met de SGA-Follow-up studie. In het nacontroletrajecten worden alle jongeren bij stop, na een half jaar, na twee jaar en na vijf jaar opgeroepen voor deelname aan een onderzoeksdag. Tijdens deze dag worden vragenlijsten opgesteld. Deze resultaten zijn interessant om de lange termijn invloed van de toevoeging van GnRHa op de behandeling op mentale gezondheid te kunnen zien. We weten nu al dat er bij eindlengte geen negatieve effecten zijn, echter de gegevens van de nacontrole zijn nog niet bekend. Wanneer we een dergelijke behandeling voorschrijven, willen we er graag zeker van zijn dat het veilig is op alle gebieden van de gezondheid.

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. We trachten altijd aanwezig te zijn bij de bijeenkomsten van patiënten en de leden van het SGA platform worden altijd uitgenodigd bij onze symposia. Omdat de aanloop naar een groeihormoonbehandeling vaak lang duurt en zorgvuldige afwegingen vergt, kunnen SGA-patiënten behoefte hebben aan contact met lotgenoten, aanvullende medische informatie, etc. Dit kunnen wij in combinatie met de patiëntenvereniging bieden en eventueel aanvullende vragen beantwoorden.

Medewerkers van de SGA-studie

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

Dhr. W.J. Goedegebuure,
MSc, arts-onderzoeker

Mw. J. Bontenbal-van de Wege,
onderzoeksmedewerker

Mw. E. Mahabier,
MSc, psycholoog



Publicaties SGA studie

Goedegebuure WJ, van der Steen M, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Longitudinal Study on Metabolic Health in Adults SGA During 5 Years After GH With or Without 2 Years of GnRHa Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):dgaa287.

Goedegebuure WJ, van der Steen M, de With JL, **Hokken-Koelega A.** Cognition, Health-Related Quality of Life, and Psychosocial Functioning After GH/GnRHa Treatment in Young Adults Born SGA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):3931-3938. doi: 10.1210/jc.2018-01463.

Covid

Zoals alles in de wereld tijdens deze pandemie, hebben ook de studies een periode stil gelegen. Dit heeft voor vertraging gezorgd en tot het afzeggen en uitstellen van patiëntbezoeken. Hopelijk kunnen we in 2021 weer volgens plan onze studiebezoeken hervatten.

Financieel overzicht 2020

Jaarrekening

De financiële balans van Stichting Kind en Groei over 2020 werd gecontroleerd en goedgekeurd door de accountants van De Kruijff & de Waal Accountancy.

Inkomsten werden veelal gelabeld voor meerdere jaren i.v.m. inhoudelijke studies op het vakgebied en inzet van artsen en onderzoekers.

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. Onderzoek naar groei en ontwikkeling van kinderen blijft nodig en financiële steun is daarbij onmisbaar.

Het bankrekeningnummer waarop gedoneerd kan worden is NL34 ABNA 0496015850 t.a.v. Stichting Kind en Groei.

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. Organisaties die een unrestricted research grant gaven voor een specifieke studie. Particuliere schenkingen en alle ouders, verzorgers en familieleden die een donatie hebben gegeven! Wij willen ook graag alle kinderen, ouders en verzorgers bedanken die meegewerkt hebben aan de studies!

Vooruitblik

Skin Picking studie

Momenteel zijn we bezig met het opzetten van een studie naar het effect van N-acetylcysteïne op skin picking bij kinderen en jongvolwassenen met het Prader-Willi syndroom. Voor deze studie gaan we kinderen en jongvolwassenen includeren tussen de 6 en 25 jaar. Het betreft een dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, cross-over onderzoek. Gedurende de studie zullen alle deelnemers drie maanden N-acetylcysteïne en drie maanden placebo toegediend krijgen. Tussen deze twee periodes zit een wash-out van drie maanden. Tijdens de studie zijn er vier ziekenhuisbezoeken en vier telefonische afspraken. Bij het bezoek aan het ziekenhuis wordt er bloed geprikt (niet nuchter) en zullen metingen van de skin picking laesies plaatsvinden. Ook worden er foto's gemaakt van de laesies. Verder wordt er gevraagd om voor elk bezoek een aantal vragenlijsten in te vullen. De verwachting is dat dit protocol in 2021 wordt goedgekeurd en er in januari 2022 gestart zal worden met deze studie.



Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106,
3016 AH Rotterdam
Nederland

Postbus 23068
3001 KB Rotterdam
Nederland

+(31) 10 22 515 33 (telefoon)
info@kindengroei.nl

KvK 41200060

www.kindengroei.nl