



Kind
en
Groei

J A A R S L A G
V E R S L A G
2022

Terug naar inhoudsopgave
en pijlen om naar de volgende/vorige pagina te klikken

Inhoud

Medewerkers >

Geschiedenis Stichting Kind & Groei >

Over Stichting Kind & Groei >

Onze activiteiten in 2022 >

Onderzoek >

Prader-Willi syndroom studies >

Small for Gestational Age studie >

Financieel overzicht 2022 >

Vooruitblik op 2023 >

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

✉ 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 en het evalueren van bestaande en nieuwe behandelmethoden voor kinderen met groei-problemen. De stichting verricht verschillende vormen van wetenschappelijk onderzoek en verzorgt informatievoorziening aan ouders, kinderen en behandelaars.

kindengroei.nl





Medewerkers Stichting Kind en Groei

Bestuur

Drs. G. van Tongeren, *voorzitter*

Mw. dr. J.P. Schermers, *secretaris*

Dr. M. Schut, *penningmeester*

Mw. Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, *ambtelijk secretaris*

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

Manager

Mw. I. Beukers

Medewerkers Studies

SGA

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

Drs. W. Goedegebuure, *arts-onderzoeker*

PWS-like

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

Mw. drs. A. Juriaans, *arts-onderzoeker en studietoördinator*

Mw. N. Maas, *research verpleegkundige*

Mw. M. van Dis, *orthopedagoog*

PWS

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

Mw. drs. L.N. Grootjen, *arts-onderzoeker en studietoördinator*

Mw. Drs. D.J. Timmermans, *arts-onderzoeker en studie coördinator*

M. N. Maas, *research verpleegkundige*

Mw. M. van Dis, *orthopedagoog*

IGF bioactivity

Mw. dr. L. de Graaff, *projectleider*

Mw. M. Elizabeth, *laboratorium-analist*

Informatievoorziening

Dhr. drs. S. Spaans, *ICT / programmeur*

Geschiedenis Stichting Kind en Groei

1969

Oprichting Nederlandse
Groeistichting (NGS)

1986

Start landelijke studies
naar groeihormoon-
behandeling

1990

Landelijke registratie
groeihormoon-
behandeling (LRG)

1990 - 1997

Rouleren locatie van de
NGS



1998

Landelijk Kenniscentrum
groeistoornissen en
behandeling

2000

Vaste locatie in
Rotterdam en start
Clinical Research Bureau



2003

Samenwerking Europese
en internationale studies

2007

Naamsverandering naar
Stichting Kind en Groei

2016

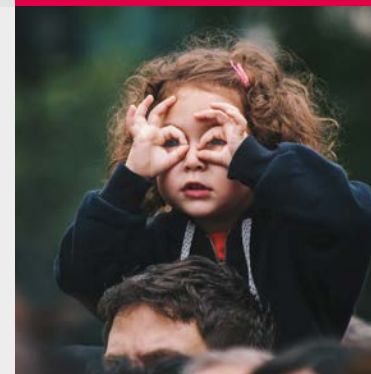
Accreditatie
Expertisecentrum Prader-
Willi Syndroom (PWS)

2016

LRG wordt een aparte
stichting

2021

Her-accreditatie
Expertisecentrum PWS/
Prader-Willi-like





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 2021 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. In 2021 is de her-accreditatie voor het PWS Expertise Centrum aangevraagd en goedgekeurd.



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 ondersteunt Stichting Kind en Groei landelijke richtlijnen en zorgstandaarden voor kinderartsen en wordt de opgedane kennis gedeeld via 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 drie 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.

Door de vele studies van Stichting Kind en Groei is er nu veel meer bekend over het Prader-Willi syndroom

Onze activiteiten in 2022

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 2022 uitvoerde. De volgende studies zijn door Stichting Kind en Groei in 2022 verricht: PWS cohort, Young Adult PWS studie, Ghreline 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.

PWS Cohort studie

Follow-up studie 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, psychomotorische ontwikkeling, gedrag en sociaal-emotionele ontwikkeling. Daarnaast wordt gekeken naar de veiligheid van de behandeling, door middel van verschillende onderzoeken (o.a. insulineresistentie, vetmetabolisme, slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen). Aan het eind van 2022 zijn er in totaal 252 inclusies geweest in de PWS Cohort studie en ongeveer 139 kinderen namen nog actief deel aan het PWS Cohort. Er worden nog steeds nieuwe patiëntjes geïnccludeerd.

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 tijdens de kindertijd 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 groeifactor-spiegel. 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 2022 waren er in totaal 82 geïncludeerde jongvolwassenen in de Young Adult PWS studie.

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 geïncludeerd. We volgen deze kinderen om te kijken of en hoe de toegenomen eetlust zich ontwikkelt en kijken of er een verband is met hormonale veranderingen in het bloed. Daarnaast onderzoeken we of er sprake is van minipuberteit bij deze kinderen. 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. De infant studie werd in 2022 afgerond en de resultaten werden geanalyseerd.

Ghrelina studie

Studie naar het eetlusthormoon ghrelina 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 ghrelina 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.

Prader-Willi-like

Studies naar kenmerken en DNA-afwijkingen bij kinderen die veelal dezelfde kenmerken hebben als kinderen met PWS maar niet de onderliggende afwijking in de PWS-regio op chromosoom 15. Deze kinderen hebben een zogenaamd Prader-Willi-achtig beeld (Prader-Willi-like/PWL). Tevens onderzoek naar het effect van behandeling met groeihormoon op lichaams-samenstelling, verstandelijke ontwikkeling, stofwisseling en het gedrag. Inclusie van 64 kinderen, 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 twee 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 PWL 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.

ToM-training bij kinderen met PWS en PWL

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 waren veel ouders huiverig om hun kind deel te laten nemen aan een groepstraining en hebben de trainingen daardoor een flinke periode stilgelegen.



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

In 2022 hebben er ook nog ToM-trainingen plaatsgevonden bij een klein groepje kinderen met het Temple Syndroom.

Achtergrond

Kinderen met het Prader-Willi syndroom hebben veelal een lichte verstandelijke beperking en lopen daarbij achter in hun sociaalemotionele ontwikkeling. Dit laatste komt ook voor bij kinderen met PWS. 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

Eind 2022 hadden 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 graag een herhalingsdag/opfriscursus
- Mapje met extra oefeningen/lege oefenbladen voor ouders
- Zelfde hulpvragen/niveaus aangepast per groep (logistieke uitdaging)



Meer diagnostiek psycholoog

Sinds kort is er de mogelijkheid uw kind door Marloes van Dis, onze orthopedagoog, uitgebreid te laten testen. Naast intelligentieonderzoek, kan zij nu ook neuropsychologisch onderzoek verrichten (NEPSY), wanneer er bijvoorbeeld vragen zijn vanuit school over bepaalde leerproblemen. Ook kan er aan de hand van de ADOS gekeken worden naar sociaal gedrag en autisme spectrum stoornissen. Bij interesse kunt u mailen naar M.vandis@kindengroei.nl

Medewerkers van de PWS Studie

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

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

Mw. Drs. D.J. Timmermans,
arts-onderzoeker en studietoecoördinator

Mw. N. Maas,
researchverpleegkundige

Mw. M. van Dis,
orthopedagoog


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

Publicaties PWS studies

Damen L, Donze SH, Grootjen LN, Hokken-Koelega ACS. Long-term cortisol levels in hair of children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2021 Oct;132:105335. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105335. Epub 2021 Jun 20. PMID: 34225184.

Grootjen LN, Rutges JPHJ, Damen L, Donze SH, Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Effects of 8 years of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2021 May 21;185(1):47-55. doi: 10.1530/EJE-21-0211. PMID: 33886496.

Damen L, Grootjen LN, Donze SH, de Graaff LCG, van der Velden JAEM, Hokken-Koelega ACS. Bone mineral density during 3 years of growth hormone in previously GH-treated young adults with PWS. *Eur J Endocrinol.* 2021 May 4;184(6):773-782. doi: 10.1530/EJE-20-1335. PMID: 33769952.



Damen L, Grootjen LN, Juriaans AF, Donze SH, Huisman TM, Visser JA, Delhanty PJD, **Hokken-Koelega ACS.** Oxytocin in young children with Prader-Willi syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial investigating 3 months of oxytocin. Clin Endocrinol (Oxf). 2021 May;94(5):774-785. doi: 10.1111/cen.14387. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33296519; PMCID: PMC8246775.

Grootjen LN*, Juriaans AF*, Kerkhof GF, **Hokken-Koelega ACS.** Atypical 15q11.2-q13 Deletions and the Prader-Willi Phenotype. J Clin Med. 2022 Aug 8;11(15):4636.

** These authors should be considered joint first author.*

Grootjen LN, Trueba-Timmermans DJ, Damen L, Mahabier EF, Kerkhof GF, **Hokken-Koelega ACS.** Long-Term Growth Hormone Treatment of Children with PWS: The Earlier the Start, the Better the Outcomes? J Clin Med. 2022 Apr 29;11(9):2496.

Grootjen LN, Uyl NEM, van Beijsterveldt IALP, **Damen L,** Kerkhof GF, **Hokken-Koelega ACS.** Prenatal and Neonatal Characteristics of Children with Prader-Willi Syndrome. J Clin Med. 2022 Jan 28;11(3):679.

Gwenaëlle Diene, Moris Angulo, Paula M Hale Cecilie H Jepsen, Paul L Hofman, **Anita Hokken-Koelega,** Chethana Ramesh, Serap Turan Maïthé Tauber, Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity J Clin Endocrinol Metab. 2022 Dec 17;108(1):4-12. doi: 10.1210/clinem/dgac549.

Publicaties PWS-Like

Juriaans AF, Kerkhof GF, **Hokken-Koelega ACS.** The Spectrum of the Prader-Willi-like Pheno- and Genotype: A Review of the Literature. Endocr Rev. 2022;43(1):1-18. doi:10.1210/endrev/bnab026

Juriaans AF, Kerkhof GF, Mahabier EF, Sas TCJ, Zwaveling-Soonawala N, Touwslager RNH, Rotteveel J, **Hokken-Koelega ACS.** Temple Syndrome: Clinical Findings, Body Composition and Cognition in 15 Patients. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(21):6289. <https://doi.org/10.3390/jcm11216289>

In de afgelopen jaren zijn veel arts-onderzoekers gepromoveerd op de PWS- studie

Layla Damen / 30 november 2021

Stephanie Donze / 20 december 2019

Renske Kuppens / 2 december 2016

Nienke Bakker / 19 juni 2015

Sinddie Lo / 21 april 2015

Elbrich Siemensma / 9 november 2012

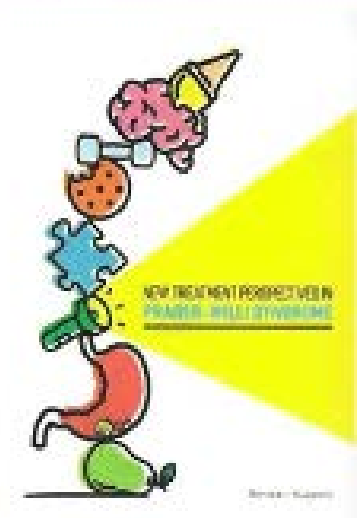
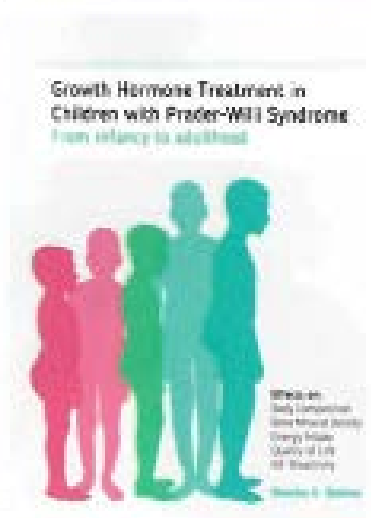
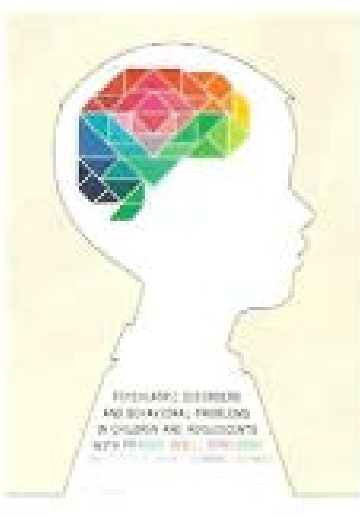
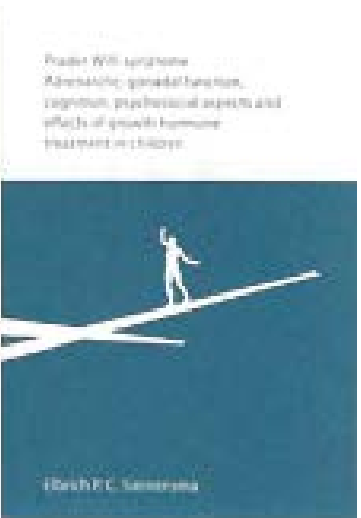
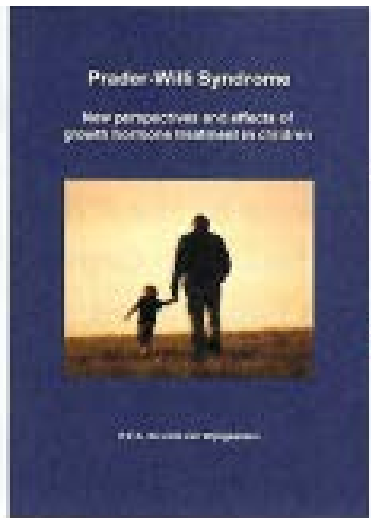
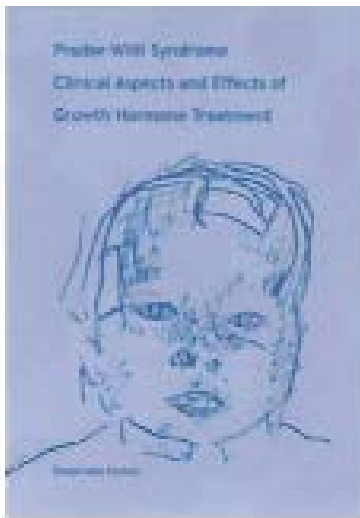
Roderick de Lind van Wijngaarden / 24 juni 2009

Dederieke Festen / 16 november 2007

Al deze artsen hebben inmiddels een mooie plek in het geneeskundige veld gevonden.



Overzicht proefschriften PWS en PWL 2023



IGF-bioactivity studie

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

Achtergrond

Tijdens groeihormoon-behandeling worden de serum immuno-reactieve IGF-I spiegels gemeten om de juiste dosis groeihormoon te bepalen. Bij patiënten met PWS zijn IGF-I-spiegels 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 het 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 artsen, omdat dit zou impliceren dat hoge spiegels van totaal IGF-I hoogstwaarschijnlijk geen negatief neveneffect zullen 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 patiënten met PWS en een controlegroep. Om een beeld te krijgen welke parameter het beste is voor deze patiëntengroep.

Methode

Totaal IGF-I, bioactief IGF en vrij '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 autofosforylering 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 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 patiënten met PWS was vergelijkbaar met gezonde mensen. Meest belangrijk, GH-behandelde patiënten met PWS waarvan de immuno-reactieve IGF-I spiegels 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

Medewerkers van de IGF bioactivity studie

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

Mw. dr. L. de Graaff,
projectleider

Mw. M. Elizabeth,
onderzoeker/ laboratorium-analist

METC goedgekeurde protocol amendementen

In 2021 is het amendement 4 voor de YAP-studie goedgekeurd:

1. Extension of the protocol, to treat current and future participants until GH treatment is registered
2. Measurement of Resting Energy Expenditure

Small for Gestational Age (SGA) follow-up studie

Achtergrond

Ongeveer 1,5% 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.

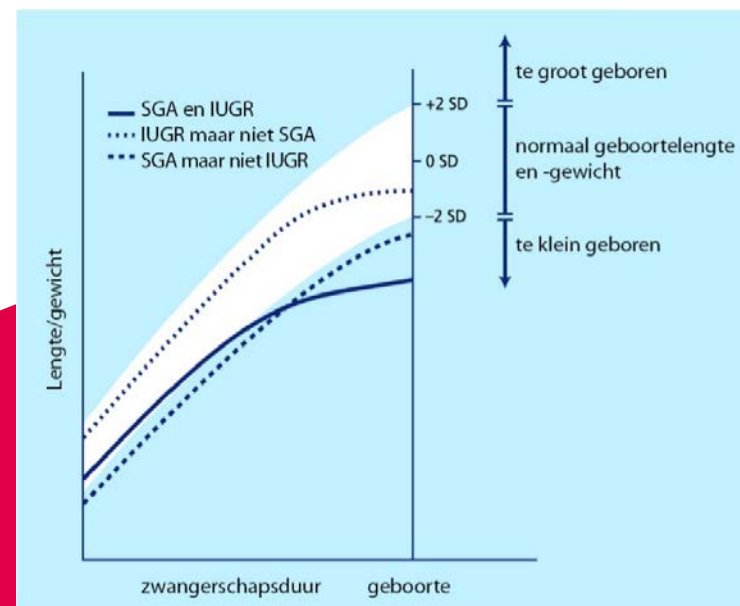
Doelstellingen

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 kinderziekenhuis 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.

Resultaten

De GnRHa-behandeling was 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 mentale gezondheid (vragenlijsten en IQ-test),

de suikerhuishouding (suikertest), de lichaams-samenstelling (DEXA-scan), de botdichtheid (DEXA-scan) en de bloeddruk. Om dit te onderzoeken hebben we de opzet van de SGA-studie gebruikt. We hebben gegevens van de groeihormoon(GH)-groep en de GH/GnRHa-groep op de stopcontrole gebruikt en op de visites daarna.

De mentale gezondheid werd gescoord op het moment dat de behandeling werd gestopt, dus wanneer de eindlengte is bereikt. Cognitief functioneren, de mate van zelf-perceptie en de mate van aanwezigheid van gedragsproblemen was gelijk in jongvolwassenen met een gecombineerde GH/GnRHa behandeling vergeleken met de GH-groep. Wel werd de kwaliteit van de leven in de GH/GnRHa groep iets lager beoordeeld vergeleken met de GH-groep.

De toevoeging van 2 jaar GnRHa behandeling op GH behandeling in kinderen die SGA geboren zijn, hebben 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 bij SGA geboren kinderen die tijdens groeihormoon-behandeling (te vroeg in de puberteit komen waardoor hun volwassen lengte kleiner zal worden dan voorheen werd ingeschat, de toevoeging van GnRHa behandeling aan de groeihormoonbehandeling leidt tot gemiddeld 6.5 cm meer lengtewinst dan behandelen met alleen groeihormoon en heeft geen negatieve effecten op de metabole gezondheid van SGA-geboren jongvolwassenen. Qua mentale gezondheid was de kwaliteit van leven ietsje verminderd in de groep met GnRHa behandeling, de andere onderdelen van mentale gezondheid waren gelijk in beide groepen.

SGA- promovendi

Manouk van der Steen / 9 december 2016

Annemieke Lem / 9 november 2012

Danielle van der Kaay / 14 november 2008

SGA- Follow-up studie

Na het behalen van de eindlengte, werden alle jongeren tijdens de follow-up onderzocht: bij stop, na een half jaar, na twee jaar en na vijf jaar na de stop. Tijdens de onderzoeksdag werden vragenlijsten ingevuld om kwaliteit van leven te meten, intelligentie tests verricht en medische onderzoeken. De resultaten zijn beschreven in internationale publicaties.

Concluderend werden er geen negatieve metabole, cardiovasculaire, cognitieve (intelligentie) effecten gevonden van GH plus GNRHa behandeling ten opzichte van alleen GH-behandeling en beek ook de kwaliteit van leven hetzelfde in beide groepen.

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 groeihormoon-behandeling 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-Follow-up studie

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

Drs. W. Goedegebuure,
arts-onderzoeker

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 GnRH α 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/GnRH α Treatment in Young Adults Born SGA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):3931-3938. doi: 10.1210/jc.2018-01463.





Financieel overzicht 2022

Jaarrekening

De financiële balans van Stichting Kind en Groei over 2022 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. Zowel de donateurs die een donatie hebben gegeven met een specifiek onderzoeksdoel als de organisaties die een unrestricted research grant gaven voor een specifieke studie. Wij dank ook iedereen die een particuliere schenking gaf en alle ouders, verzorgers en familieleden die een donatie hebben gegeven! Wij willen ook graag alle kinderen, ouders en verzorgers van harte bedanken dat zij meewerken aan de studies!

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

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

Vooruitblik 2023

Skin Picking studie

In 2022 zijn we gestart met een studie naar het effect van N-acetylcysteïne op skin picking bij kinderen en jongvolwassenen met het Prader-Willi syndroom. Deze studie zal in 2023 worden gecontinueerd. In deze studie worden kinderen en jongvolwassenen met skin picking geïnccludeerd tussen de 6 en 25 jaar. Het betreft een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, crossover studie. Gedurende de studie zullen alle deelnemers drie maanden N-acetylcysteïne en drie maanden placebo toegediend krijgen. Tussen deze twee periodes in 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.





Kind
en
Groei

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

 info@kindengroei.nl

KvK 41200060

Bankrekening NL78 ABNA 0537142185

kindengroei.nl

