

## **Nederlandse samenvatting proefschrift 'Improving Medical Care for Adults with Prader-Willi syndrome' (Karlijn Pellikaan)**

Dit proefschrift beschrijft ons onderzoek naar gezondheidsproblemen bij volwassenen met Prader-Willi syndroom (PWS). De medische zorg voor volwassenen met PWS laat veel te wensen over. Hoewel er veel onderzoek is gedaan naar kinderen met PWS, is er weinig bekend over de gezondheidsproblemen die op volwassen leeftijd optreden. Zo weten we niet wat de beste aanpak is voor het opsporen en behandelen van deze gezondheidsproblemen. Daarbij hebben volwassenen met PWS vaak een verstandelijke beperking en een PWS-specifiek gedragsfenotype. Hierdoor is de presentatie van veel gezondheidsproblemen anders dan artsen gewend zijn en worden problemen vaak niet of niet op tijd herkend. Ook bij de behandeling van volwassenen met PWS moet rekening gehouden worden met de ontwikkelingsleeftijd en PWS-specifieke comorbiditeit. Er gaat nu veel mis bij volwassenen met PWS. Aan de ene kant worden belangrijke gezondheidsproblemen over het hoofd gezien, aan de andere kant worden onnodige medische onderzoeken en onnodige behandelingen gestart. Dit brengt onnodig leed en onnodige zorgkosten met zich mee.

Op basis van de resultaten van onze nationale en internationale cohortstudies, hebben we praktische aanbevelingen geformuleerd om de medische zorg voor volwassenen met PWS te verbeteren. Ook laten we het diagnostische traject zien van een patiënt met een zeldzame, nieuwe genetische variant om nieuwe inzichten in de genotype-fenotype relatie van PWS te geven. We zullen hieronder onze bevindingen samenvatten.

In **Hoofdstuk 1** geven we een algemene introductie over PWS en de hormoon-assen die bestudeerd worden in dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** geven we een overzicht van de gezondheidsproblemen die voorkomen bij volwassenen met PWS. De meest voorkomende gezondheidsproblemen in ons cohort waren: hypogonadisme (100% bij mannen en 93% bij vrouwen), scoliose (74%), vitamine D-deficiëntie (78%), hypercholesterolemie (19%), hypertensie (18%), type 2 diabetes mellitus (DM2, 17%) en hypothyreoïdie (17%). We laten ook zien dat veel gezondheidsproblemen worden gemist als er geen systematische screening wordt verricht. Om de lange termijn complicaties van onderdiagnostiek en onderbehandeling te voorkomen, raden we aan om een systematische gezondheidscreening uit te voeren in alle volwassenen met PWS.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we het effect van multidisciplinaire (MD) zorg en groeihormoon (GH) behandeling in de kinderjaren op gezondheidsuitkomsten bij volwassenen met PWS. De combinatie van GH-behandeling en MD zorg leidde tot een significant lagere body mass index (BMI), minder DM2 en minder onderdiagnostiek van gezondheidsproblemen, ook na correctie voor leeftijd. Daarom raden wij GH-behandeling en MD zorg aan voor alle kinderen en volwassenen met PWS.

In **Hoofdstuk 4** focussen we op hypogonadisme bij mannen met PWS. 98% van de mannen in ons cohort had hypogonadisme, wat overeenkwam met eerdere studies. 21% had centraal hypogonadisme, 21% primair hypogonadisme en 55% een combinatie van beide. Zonder systematische gezondheidsscreening had de helft van de mannen met PWS in ons cohort niet-onderkend hypogonadisme. De behandeling van hypogonadisme met testosteron suppletie werd vaak bemoeilijkt door het optreden van moeilijk verstaanbaar gedrag (MVG, voorheen 'gedragsproblemen' genoemd), waardoor de optimale testosteron dosering niet werd behaald. On-onderkend en onbehandeld hypogonadisme was geassocieerd met een hogere BMI en een lager serum hemoglobine. Op basis van deze resultaten adviseren we om jaarlijks te screenen voor hypogonadisme in alle mannen met PWS. Om MVG te voorkomen, raden we aan om te

beginnen met een lage dosis testosteron suppletie en deze geleidelijk op te hogen, afhankelijk van de serum testosteron concentratie, klinische effecten en bijwerkingen. Tenslotte laten we zien dat therapieontrouw frequent voorkomt. Het is daarom belangrijk om therapietrouw en redenen voor therapieontrouw bespreekbaar te maken.

In **Hoofdstuk 5** laten we zien dat hypogonadisme ook vaak voorkomt bij vrouwen met PWS (94%). Ons literatuuroverzicht laat zien dat de meeste eerdere studies ook een prevalentie van minstens 80% vonden. De meest voorkomende vorm was centraal hypogonadisme (26%), maar primair hypogonadisme kwam ook voor (4%). In 70% kon er op basis van waarden van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) geen onderscheid worden gemaakt tussen centraal en perifeer hypogonadisme. Dit suggereert dat er ook een gecombineerde vorm van hypogonadisme voorkomt. Zonder systematische gezondheidsscreening bleef bij 34% van de vrouwen met PWS het hypogonadisme onopgemerkt. Daarom raden we aan om in alle vrouwen met PWS te screenen op hypogonadisme en om behandeling te starten bij vrouwen die geen regulaire menstruatiecyclus hebben. Als een vrouw met PWS seksueel actief is, heeft het de voorkeur om te starten met transdermale of orale anticonceptie. Als een vrouw niet seksueel actief is, heeft een lagere dosis hormoon substitutie) de voorkeur, omdat het minder risico geeft op trombose. Veel vrouwen gaven aan bijwerkingen te hebben. Na start van de orale anticonceptie kregen twee patiënten een toename in MVG met zelfs psychotische symptomen. Daarom is het belangrijk om patiënten en ouders/verzorgers in te lichten over deze bijwerkingen en om de verzorgers opmerkzaam te maken op de vroege tekenen van psychose.

In **Hoofdstuk 6** gaan we in op de werking van de schildklier bij volwassenen met PWS. Hypothyreoïdie kwam voor bij 17%, tegenover 3% in de niet-PWS populatie. Bij 80% was de hypothyreoïdie centraal, bij 20% primair. We lieten ook zien dat triiodothyronine (T3) concentraties hoger waren bij patiënten die GH-behandeling kregen en lager waren bij oudere mensen en bij mensen die psychofarmaca gebruikten. We adviseren om jaarlijks thyroïd-stimulerend hormoon (TSH) en vrij thyroxine (T4) te bepalen bij alle volwassenen met PWS, om hypothyreoïdie tijdig op te sporen. Bovendien raden we aan om de dosering levothyroxine te heroverwegen wanneer er wordt gestart met psychofarmaca, omdat psychofarmaca het schildkliermetabolisme kunnen beïnvloeden. Tenslotte raden we aan om drie tot vier maanden na de start van GH-behandeling opnieuw TSH en vrij T4 te meten, omdat GH-behandeling een latente hypothyreoïdie kan ontmaskeren.

In **Hoofdstuk 7** laten we zien dat, in tegenstelling tot wat eerder werd geloofd, centrale bijnierschorsinsufficiëntie (BNI) zeldzaam is bij volwassenen met PWS (1.2%). Ook laten we zien dat tweehonderd patiënten, die operaties ondergingen zonder toediening van hydrocortison, geen enkel klinisch teken van BNI vertoonden. Het op grote schaal voorschrijven van hydrocortison stress schema's, zoals nu in sommige landen gebeurt, is dus niet nodig. Sterker nog, het kan nadelig zijn voor de patiënt omdat het een verhoogde kans geeft op overgewicht, diabetes, osteoporose en hypertensie. Dit zijn problemen waar volwassenen met PWS van nature al meer last van hebben. Daarom adviseren we om geen hydrocortison stress-doseringen voor te schrijven voor volwassenen met PWS. Als er een klinische verdenking is op BNI, adviseren we om een insuline tolerantie test of een metyrapontest uit te voeren.

In **Hoofdstuk 8** tonen we aan dat een vijfde van de patiënten met PWS hyperprolactinemie heeft. Hyperprolactinemie is meestal mild (80%) of matig (13%), maar in 7% ernstig. Het is vaak gerelateerd aan het gebruik van medicatie (62%) zoals antipsychotica (56%). Patiënten met het genetische subtype maternale uniparentele disomie (mUPD) hebben hogere prolactine concentraties dan patiënten met een deletie. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de hogere prevalentie van psychoses bij patiënten met een mUPD, wat leidt tot frequenter gebruik van antipsychotica. Er werden geen klinische effecten gezien

van hyperprolactinemie. Op basis van onze resultaten adviseren we om te screenen op hyperprolactinemie, door het serum prolactine te meten in alle patiënten met PWS. Ook adviseren we om de prolactine concentratie opnieuw te meten na start van nieuwe psychofarmaca, omdat dit hyperprolactinemie kan veroorzaken.

**Hoofdstuk 9** gaat over hyponatriëmie bij PWS. In ons cohort hadden 2.6% van de mensen tenminste één keer milde of matige hyponatriëmie gehad en 0.5% had tenminste één keer ernstige hyponatriëmie gehad. Van de 36 mensen met hyponatriëmie waren er twee onder de 18 jaar oud. Beiden hadden een milde hyponatriëmie. Iedereen met ernstige hyponatriëmie had klinische symptomen, variërend van verwardheid tot epileptische insulten en coma. Oorzaken voor ernstige hyponatriëmie waren: gebruik van desmopressine, polydipsie (overmatig veel drinken) en gebruik van diuretica in combinatie met een zoutbeperking. Geen van de patiënten met milde of matige hyponatriëmie had klinische symptomen. Oorzaken van milde en matige hyponatriëmie waren: psychofarmaca die het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) kunnen veroorzaken (32%), polydipsie (24%), hyperglycemie (12%), diuretica (9%), desmopressine (6%) en onbekend (29%). Om levensbedreigende complicaties van ernstige hyponatriëmie te voorkomen, raden we aan om regelmatig het serum natrium te bepalen bij patiënten met PWS, in het bijzonder bij patiënten die psychofarmaca gebruiken of een voorgeschiedenis hebben met polydipsie. We raden artsen ook aan om de verzorgers van mensen met PWS te waarschuwen voor de gevaren van polydipsie. Tenslotte moeten desmopressine en medicijnen die SIADH kunnen veroorzaken, waar mogelijk worden gemeden bij patiënten met PWS.

**Hoofdstuk 10** gaat over botgezondheid bij volwassenen met PWS. 14% had osteoporose en 54% had osteopenie. Risicofactoren voor osteoporose waren: hypogonadisme (93% bij mannen, 80% bij vrouwen), onvoldoende zuivel intake (86%), onvoldoende lichaamsbeweging (40%) en gebruik van corticosteroïden (10%). In ons literatuuronderzoek vonden we ook dat vitamine D-deficiëntie vaker voorkomt bij volwassenen met PWS in vergelijking met gezonde controles. 3% van ons cohort had ooit een wervelfractuur gehad. Bij 6 mensen ontstond de wervelfractuur spontaan. 17% had ooit een niet-wervel fractuur gehad, vaak veroorzaakt door trauma. GH-behandeling was niet geassocieerd met osteoporose, osteopenie of het ontstaan van fracturen. We adviseren om preventieve maatregelen te nemen om osteoporose te voorkomen en om te screenen op osteoporose middels een dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scan bij alle volwassenen met PWS. Vier op de vijf volwassenen met PWS had een scoliose. We raden aan om hierop te screenen, door jaarlijks tijdens lichamelijk onderzoek te beoordelen of patiënt een gibbus (uitbochtung van de rug aan de kant van de scoliose) heeft.

In **Hoofdstuk 11** beschrijven we vier patiënten met PWS en ernstige cardiovasculaire (CV) ziekte. Alle vier waren ze jonger dan 40 jaar. Pulmonaire hypertensie speelde een belangrijke rol bij het ontstaan van CV-ziekte bij alle vier de casus. Risicofactoren voor CV-ziekte waren: obesitas (n = 4), diabetes mellitus type 2 (n = 2), hypogonadisme (n = 3), hypertensie (n = 2) en slaap apnoe (n = 2). Screening en behandeling van deze risicofactoren is belangrijk om CV-ziekte te voorkomen. Wanneer CV-ziekte toch optreedt, is dit lastig vast te stellen. Dit komt doordat mensen met PWS een hoge pijngrens hebben en doordat NT-proBNP waarden vals-normaal kunnen zijn door overgewicht. Daarnaast is bij overgewicht de echo van het hart minder betrouwbaar. Tenslotte is perifeer oedeem geen betrouwbare marker voor CV-ziekte bij patiënten met PWS, omdat dit ook aanwezig is bij een derde van de patiënten met PWS die geen CV-aandoening hebben. Opvallend was dat alle vier de beschreven patiënten progressief pitting oedeem hadden vlak voor of tijdens het ontstaan van hun CV-probleem. Progressie van oedeem is dus een alarmsymptoom, waarop direct actie ondernomen moet worden. Een ander alarm symptoom is kortademigheid, omdat alle patiënten zich presenteerden met orthopnoe of dyspnoe. Wanneer de CV-ziekte eenmaal gediagnosticeerd is, wordt de behandeling ervan bemoeilijkt door therapieontrouw, wat vaker voorkomt

bij patiënten met een verstandelijke beperking. Daarom is adequate supervisie essentieel bij de behandeling van CV-ziekte bij volwassenen met PWS.

In **Hoofdstuk 12** laten we zien dat kanker zeldzaam is bij kinderen en volwassenen met PWS. Zeven van de 706 patiënten hadden kanker (gehad). Ze hadden allemaal een ander soort kanker, waardoor screenen op één soort kanker niet zinvol is. Echter, omdat obesitas veel voorkomt bij patiënten met PWS en een belangrijke risicofactor is voor kanker, adviseren we om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. Verrassend genoeg hadden alle patiënten met een maligniteit een deletie als genetisch subtype, wat significant meer was dan in de groep patiënten zonder kanker. Daarom hebben we een literatuuronderzoek gedaan naar de relatie tussen genen op chromosoom 15q11-13 en kanker. Deze relatie bleek complex, waardoor het niet mogelijk was om een duidelijke verklaring te geven voor de relatie tussen het genetisch subtype en kanker.

In **Hoofdstuk 13** presenteren we een patiënt met een PWS fenotype en een unieke, homozygote variant van het *SNRPN* gen, *SNRPN-p.Arg65Trp*. In onze literatuurreview vonden we dat *SNORD116* de belangrijkste bijdrage leverde aan het PWS fenotype. Genetisch onderzoek en functionele testen lieten zien dat deze nieuwe homozygote *SNRPN* variant mogelijk heeft bijgedragen aan het PWS fenotype van deze patiënt.

Als laatste bespreken we in **Hoofdstuk 14** de resultaten van onze onderzoeken in relatie tot bestaande en nieuwe wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen.

Ons onderzoek heeft veel kennis opgeleverd over het voorkomen en behandelen van gezondheidsproblemen bij volwassenen met PWS. Hiermee hebben we een groot kennishiaat gevuld, waarmee de medische zorg voor volwassenen met PWS zal worden verbeterd. Dit zal onnodig lijden en onnodige zorgkosten voorkomen.