

Samenvatting proefschrift 'Improving medical care for adults with complex rare genetic syndromes'

In dit proefschrift wordt ons onderzoek naar gezondheidsproblemen bij volwassenen met complexe en zeldzame genetische syndromen (CZGS) beschreven. Verschillende aspecten die gerelateerd zijn aan onder- en overdiagnostiek en onder- en overbehandeling bij volwassenen met CZGS komen aan bod, met als uiteindelijk doel om de medische zorg voor deze volwassenen te verbeteren.

Volwassenen met CZGS hebben per definitie een combinatie van medische problemen waarbij meerdere orgaansystemen betrokken zijn. Meestal gaan de orgaan- en hormoonproblemen gepaard met een (licht) verstandelijke beperking, maar ook andere neurocognitieve kenmerken zoals autisme en/of epilepsie zijn doorgaans aanwezig.

Momenteel ontvangen veel volwassenen met CZGS niet de medische zorg die ze nodig hebben. Hoewel de complexiteit en multimorbiditeit van de syndromen vraagt om geïntegreerde multidisciplinaire zorg, is de zorg op dit moment vaak versnipperd en van erg gebrekkige kwaliteit. Dit komt voornamelijk door gebrek aan kennis over de verschillende syndromen op volwassen leeftijd. Patiënten met CZGS overleden voorheen vaak op de kinderleeftijd, maar door de verbeterde zorg op de kinderleeftijd bereiken zij steeds vaker de volwassen leeftijd. Er ontstaat daardoor een nieuwe generatie 'syndroomvolwassenen', die vanwege de aard van hun medische problemen grotendeels wordt verwezen naar de interne geneeskunde. Gezien het gebrek aan ervaring (het betreft immers een nieuwe groep patiënten) en het frequent ontbreken van medisch-specialistische richtlijnen, is de behandeling van deze patiënten vaak gebrekkig. Daarnaast hebben de meeste volwassenen met CZGS een verstandelijke beperking en een syndroom-specifiek gedragsfenotype, waardoor de klachtenpresentatie vaak anders is dan artsen gewend zijn en gezondheidsproblemen vaak niet of te laat herkend worden. Ook gaat het bij de behandeling vaak mis, omdat er niet altijd rekening wordt gehouden met de ontwikkelingsleeftijd en syndroom-specifieke comorbiditeit. Dit resulteert regelmatig in onder- en overdiagnostiek en onder- en overbehandeling, met alle gevolgen van dien, zoals onnodige complicaties, medische missers, onnodige zorgkosten en alleen maar meer leed voor de persoon met CZGS en zijn naasten.

Op basis van de resultaten van onze nationale en internationale cohortstudies, geven we in dit proefschrift praktische aanbevelingen hoe onder- en overdiagnostiek en onder- en overbehandeling voorkomen kunnen worden bij volwassenen met CZGS. Aangezien ons centrum het landelijk expertisecentrum is voor onder andere Prader-Willi syndroom (PWS), Neurofibromatose type 1 (NF1) en Turner syndroom (TS), is er speciaal aandacht besteed aan deze syndromen.

In **hoofdstuk 1-3** geven we een algemene introductie op dit proefschrift, inclusief een uitgebreid overzicht van gezondheidsproblemen bij volwassenen met PWS, NF1 en TS. In **hoofdstuk 4** beschrijven we veelvoorkomende valkuilen bij de behandeling van volwassenen met CZGS. We doen praktische aanbevelingen over de aanpak van fysieke gezondheidsproblemen bij deze volwassenen, met aandacht voor onder andere lichamelijke, medicamenteuze, neuropsychologische en contextuele factoren. Aangezien veel syndromen gepaard gaan met een (licht) verstandelijke beperking (VB) en/of syndroom-specifiek neuropsychologisch profiel, kunnen lichamelijke gezondheidsproblemen des te meer veroorzaakt worden door stress of andere neuropsychologische of contextuele factoren. Daarnaast kan de VB/neurocognitief profiel interfereren met leefregels en therapietrouw. Daarom zouden patiënten met CZGS ook op volwassen leeftijd moeten worden begeleid door een multidisciplinair team, dat idealiter bestaat uit tenminste een internist, neuropsycholoog, diëtist en arts voor verstandelijk gehandicapten, gecoördineerd door een verpleegkundig specialist. Zo nodig kunnen andere specialismen, zoals gynaecologen, urologen,

cardiologen of fysiotherapeuten worden betrokken. We raden aan systematisch te screenen op gezondheidsproblemen en presenteren een algoritme dat als 'keuzehulp' dient om wel of geen verdere (invasieve) diagnostische procedures te verrichten, om zo onder- en overdiagnostiek te voorkomen.

In **hoofdstuk 5-7** focussen we op de verbetering van medische zorg voor volwassenen met PWS. PWS is een zeldzaam genetisch syndroom dat ontstaat wanneer de paternaal (= vaderlijk) geërfd genen in de PWS regio op chromosoom 15q11.2-q13 niet tot expressie komen. PWS is geassocieerd met (lichte) VB, lage spierspanning, moeilijk verstaanbaar gedrag en hypothalamische disfunctie, wat onder andere leidt tot een ongeremde eetlust (hyperfagie) en hypofyse hormoon tekorten, zoals bijvoorbeeld centrale bijnierschorsinsufficiëntie (BNI). In het verleden is gesuggereerd dat BNI mogelijk een rol speelt bij het plotseling overlijden van jonge mensen met PWS. Er is echter geen consensus over de prevalentie (= het voorkomen) van BNI bij volwassenen met PWS. Aangezien onbehandeld BNI mogelijk fataal kan verlopen, krijgen volwassenen met PWS regelmatig stress doseringen hydrocortison (corticosteroid, synthetisch stresshormoon) tijdens periodes van fysieke of psychologische stress. Frequent corticosteroidgebruik kan echter leiden tot botontkalking, gewichtstoename, hoge bloeddruk en diabetes mellitus (suikerziekte). Dit zijn aandoeningen waar volwassenen met PWS reeds een verhoogd risico op hebben. Om te weten of dit medicatiegebruik wel echt nodig is, hebben we onderzoek gedaan naar stresshormoon tekort in een groot internationaal cohort van volwassenen met PWS (**hoofdstuk 5**). We vonden dat BNI maar bij 1.2% van de volwassenen met PWS voorkomt, wat veel lager is dan eerder gerapporteerd bij kinderen met PWS. Daarnaast vonden we dat geen van de volwassenen die een operatie had ondergaan zonder synthetisch stresshormoon tekenen vertoonde van stresshormoon tekort. Daarom adviseren we om terughoudend te zijn met het routinematig toedienen van corticosteroiden tijdens psychologische stress, operaties of ziekte bij volwassenen met PWS om overbehandeling met corticosteroiden te voorkomen. Indien er een klinische verdenking is op stresshormoon tekort, adviseren we om BNI uit te sluiten en om alleen corticosteroiden toe te dienen wanneer BNI aangetoond is met een metopiron of insuline tolerantie test. In **hoofdstuk 6** hebben we de effecten en veiligheid van groeihormoon (GH) behandeling bij volwassenen met PWS geanalyseerd. Momenteel wordt GH wereldwijd alleen vergoed bij kinderen met PWS en bij volwassenen met bewezen GH tekort. Hoewel vrijwel alle volwassenen met PWS kenmerken hebben van GH tekort, zoals kleine handen en voeten, korte lengte, veel vet- en weinig spiermassa, kan GH tekort vaak niet bewezen worden doordat groeihormoon testen niet goed uit te voeren of te beoordelen zijn bij volwassenen met PWS. In dit proefschrift laten we zien dat GH behandeling effectief en veilig is bij volwassenen met PWS, ook bij volwassenen zonder bewezen GH tekort. GH behandeling verbetert de lichaamssamenstelling door het verhogen van de vetvrije massa en het verminderen van de vetmassa. Aangezien de lichaamssamenstelling een belangrijke rol speelt in de vicieuze cirkel van spierzwakte, slechte inspanningstolerantie en verminderde fysieke activiteit (**hoofdstuk 2**), is het aannemelijk dat het verbeteren van de lichaamssamenstelling bijdraagt aan het verbeteren van de calorieverbranding en algehele gezondheid van volwassenen met PWS. Er zijn echter maar een paar kleine studies die het effect van GH behandeling op hart- en vaatziekten, spierkracht en inspanningstolerantie hebben bestudeerd, met inconclusieve resultaten. Hetzelfde geldt voor het effect van GH op cognitieve functie en kwaliteit van leven. Wel zijn er meer studies gedaan naar het effect van GH behandeling op bot, die suggereerden dat, hoewel de botdichtheid gelijk bleef tijdens GH behandeling, er mogelijk een (klein) positief effect is op botkracht, bot geometrie en het behouden van de botmassa. Om het effect van GH behandeling op andere gezondheidsuitkomsten te meten en begrijpen, is meer onderzoek nodig. Dankzij dit onderzoek wordt groeihormoon behandeling in Nederland nu vergoed voor alle volwassenen met PWS, ook buiten studieverband.

In **hoofdstuk 7** hebben we fysieke gezondheidsproblemen onderzocht bij de verschillende genetische PWS-'subtypes' (paternale deletie of maternale uniparentele disomie [mUPD]). We vonden dat gezondheidsproblemen verschillen tussen deze subtypes en dat de verschillen met name betrekking hebben op het psychologische domein. Vooral psychotische episodes kwamen vaker voor bij volwassenen met PWS door een mUPD. Volwassenen met een paternale deletie hadden een hogere BMI en werden iets vaker gediagnosticeerd met scoliose. Andere fysieke gezondheidsproblemen verschilden niet significant tussen de twee subtypes. Binnen de groep volwassenen met een paternale deletie vonden we geen verschillen in gezondheidsproblemen tussen volwassenen met een type 1 of type 2 deletie. We vonden dat 13% van de volwassenen met PWS een atypische microdeletie heeft (dus anders dan de meest voorkomende type 1 en 2 deleties), wat hoger is dan eerder gerapporteerd. Meer onderzoek naar deze atypische microdeleties is nodig om te ontrafelen welke invloed de genen in de chromosoom 15q11.2-q13 regio hebben op de kenmerken en gezondheidsproblemen van PWS.

In **hoofdstuk 8 en 9** richten we ons op het optimaliseren van de diagnostiek en behandeling van vermoeidheid bij volwassenen met NF1 en TS. NF1 is een zeldzaam genetisch neurocutaan syndroom dat veroorzaakt wordt door loss-of-function mutaties in het NF1 gen op chromosoom 17q11.2, resulterend in pathway veranderingen. Het is onder andere geassocieerd met tumoren, (sub)cutane en plexiforme neurofibromen, andere huid manifestaties zoals café-au-lait macula, botafwijkingen en een specifiek neuropsychologisch profiel. TS is een geslachtschromosomale aandoening die wordt veroorzaakt door het deels of volledig ontbreken van een van de X-chromosomen. Het komt doorgaans alleen voor bij vrouwen en gaat onder andere gepaard met korte lengte, vroegtijdige overgang, hart- en vaatziekten, auto-immuun ziekten en neuropsychologische klachten. Veel volwassenen met NF1 en TS ervaren (ernstige) vermoeidheid, waarvoor zij vaak worden doorverwezen naar de internist. De diagnostiek van vermoeidheid kan langdurig en intensief zijn met mogelijk meerdere (belastende) diagnostische procedures en/of (proef)behandelingen. Om de zorg voor volwassene met NF1 en TS te verbeteren, hebben we in dit proefschrift systematisch verschillende lichamelijke oorzaken voor vermoeidheid bij volwassenen met NF1 en TS onderzocht en doen we aanbevelingen voor de aanpak van vermoeidheid bij deze volwassenen. In **hoofdstuk 8** laten we zien dat lichamelijke gezondheidsproblemen even vaak voorkomen bij volwassenen met NF1 met en zonder vermoeidheid, wat suggereert dat de lichamelijke problemen niet de (enige) verklaring zijn voor hun vermoeidheid. We vermoeden dat neuropsychologische factoren mogelijk bijdragen aan het ontstaan of de verergering van vermoeidheid bij deze volwassenen. Bij vrouwen met TS hebben we laten zien dat, buiten hoog totaal bilirubine en BMI, geen van de somatische gezondheidsproblemen geassocieerd is met vermoeidheid (**hoofdstuk 9**). Bovendien vonden we een sterke samenhang tussen 'ervaren stress' en vermoeidheid. Dit suggereert dat, ook in vrouwen met TS, neuropsychologische processen mogelijk een belangrijke rol spelen bij het ontstaan of verergeren van vermoeidheid. We hebben klinische algoritmes opgesteld voor de benadering van vermoeidheid bij volwassenen met NF1 en TS, met aandacht voor lichamelijke en psychologische factoren. Dit algoritme kan helpen om onder- en overdiagnostiek en onder- en overbehandeling bij volwassenen met NF1 en TS tegen te gaan.

De eerdere hoofdstukken betroffen met name volwassenen met een reeds aangetoond syndroom. Onder- en overdiagnostiek en onder- en overbehandeling komen echter ook voor bij volwassenen die (nog) geen syndroomdiagnose hebben. Aangezien veel CZGS geassocieerd zijn met een (lichte) VB, zal een verbeterde herkenning van VB leiden tot een vermindering van het aantal mensen met niet onderkende (en dus onderbehandelde) CZGS. Daarnaast zal verbeterde herkenning van VB waarschijnlijk ook leiden tot minder onnodige diagnostische procedures bij patiënten die belastende onderzoeken ondergaan voor gezondheidsproblemen die eigenlijk gerelateerd zijn aan hun VB of

genetisch syndroom. Het verbeteren van de herkenning van VB is daarom cruciaal om onder- en overdiagnostiek en onder- en overbehandeling te voorkomen. In **hoofdstuk 10** laten we zien dat volwassenen met een VB een hoger BMI en kortere lengte hebben dan volwassenen zonder VB. Ook worden ze vaker gediagnosticeerd met epilepsie en spier- en skeletproblemen en minder vaak gediagnosticeerd met tumoren, gebruiken ze vaker psychofarmaca en worden ze vaker opgenomen in het ziekenhuis. Deze verschillen kunnen mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van een 'VB signaleringsinstrument', wat kan leiden tot verbeterde herkenning van VB onder zorgprofessionals. Vooral bij een combinatie van verschillende gezondheidsproblemen zou een zorgprofessional moeten denken aan de mogelijke aanwezigheid van een (lichte) VB. Wanneer een VB vermoed wordt, kan de Screener for Intelligence and Learning Disability (SCIL) en /of de Screener for Adaptive Functioning (SCAF) een eerste globale indicatie geven van eventuele beperkingen in cognitieve functies en/of adaptieve vaardigheden. Indien deze suggestief is voor VB, dient neuropsychologisch onderzoek aangeboden te worden om de aanwezigheid van een VB aan te tonen, dan wel uit te sluiten. Wanneer nodig kan hierna passende zorg en psychosociale ondersteuning opgestart worden.

In **hoofdstuk 11** bespreken we de resultaten van de studies in dit proefschrift en bespreken we hoe ze bijdragen aan het voorkomen van onder- en overdiagnostiek en onder- en overbehandeling bij volwassenen met CZGS. Daarnaast trekken we conclusies uit de studies in dit proefschrift en doen we aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

De resultaten van dit proefschrift hebben veel kennis opgeleverd over het voorkomen van zowel onder- en overdiagnostiek als onder- en overbehandeling bij volwassenen met CZGS. We hebben een groot kennishiaat gevuld, waardoor de medische zorg voor deze volwassenen verbeterd zal worden en medische missers, complicaties en onnodige leed zoveel mogelijk voorkomen kan worden.