

Nieuwe inzichten in het Prader-Willi syndroom sinds 2019: een update voor de VG-praktijk

17 augustus 2026 · S. Janssen-Maas



De afgelopen jaren zijn verschillende nieuwe inzichten ontstaan in de pathofysiologie, comorbiditeit en behandeling van het Prader-Willi syndroom. Dit artikel geeft, op basis van het laatste syndroomreferaat, een beknopt overzicht van deze ontwikkelingen en de mogelijke implicaties hiervan op de medische zorg voor mensen met dit syndroom in de praktijk van de arts VG.

Inleiding

Het Prader-Willi syndroom (PWS) is een zeldzaam genetisch syndroom met een geschatte prevalentie van ongeveer 1 op 10.000 tot 30.000 levendgeborenen.^[1-3] Het PWS is een complex, multisystemisch ziektebeeld met een karakteristiek beloop: ernstige hypotonie en voedingproblemen met 'failure to thrive' in de neonatale

periode gevolgd door hyperfagie, obesitas en een spectrum van endocriene, neurologische en gedragsmatige problemen. Dysmorfe kenmerken bestaan uit een smal gelaat, amandelvormige ogen, smalle neusbrug, een tentvormige mond met een carieus gebit, een klein gestalte, relatief kleine handen met korte vingers, relatief kleine voeten, afhangende schouders, truncale obesitas en vaak genitale hypoplasie. [1-3] Het syndroom wordt veroorzaakt door functioneel verlies van de paternale q11-q13 regio van chromosoom 15 door drie hoofdmechanismen: interstitiële deletie, maternale uniparentele disomie (mUPD) of imprinting center (IC) defecten.

De afgelopen jaren zijn verschillende nieuwe inzichten ontstaan in de pathofysiologie, comorbiditeit en behandeling van PWS. Dit artikel geeft, op basis van het laatste syndroomreferaat, een beknopt overzicht van deze ontwikkelingen en de mogelijke implicaties hiervan op de medische zorg voor mensen met PWS in de praktijk van de arts VG.

Belangrijke medische complicaties bij volwassenen

Om recente ontwikkelingen bij PWS beter te kunnen plaatsen, is het relevant om eerst stil te staan bij een aantal medische complicaties die bij volwassenen met PWS voorkomen.

Een van de meest typerende problemen bij PWS is hyperfagie, een sterke en aanhoudende drang tot eten, die zonder adequate regulatie van buitenaf vrijwel altijd leidt tot ernstige obesitas. De kans op obesitas wordt daarnaast nog versterkt door hypotonie, met name van romp en ledematen, die zorgt voor minder spierkracht en spiermassa met inactiviteit als gevolg. Hierdoor ontstaan verschillende complicaties zoals o.a. diabetes mellitus type 2, dyslipidemie, gastro-oesofageale reflux, hypertensie en cardiovasculaire ziekten.^[4,5]

Daarnaast komen endocrinologische afwijkingen zoals groeihormoondeficiëntie, schildklierproblemen en hypogonadisme vaak voor. Groeihormoondeficiëntie draagt bij aan een ongunstige lichaamssamenstelling, met relatief veel vetmassa en weinig spiermassa. Hypogonadisme kan leiden tot verminderde botdichtheid en osteoporose. Een strikt beperkend dieet kan tevens zorgen voor vitamine D en calcium tekort. De hypotonie kan daarnaast nog bijdragen aan scoliose die optreedt bij 80% van de mensen met PWS.^[4,5]

Neurologische complicaties omvatten naast hypotonie ook een verhoogde pijndrempel, een verminderde of afwezige braakreflex en een gestoorde temperatuurregulatie. De verstoorde pijnperceptie kan ervoor zorgen dat pijnsignalen die wijzen op infectie of letsel, zoals een fractuur, kunnen ontbreken of gemaskeerd worden. De afwezige braakreflex vergroot het risico op aspiratie en verstikking, met name bij het schrokken

van voedsel. De gestoorde temperatuurregulatie, waarbij met name een te lage lichaamstemperatuur bij koorts wordt gezien, kan het herkennen van infecties verder bemoeilijken. Tot slot is de prevalentie van epilepsie (11%) en koortsconvulsies (9%) hoger dan in de algemene populatie.^[6]

Slaapstoornissen zijn eveneens frequent en complex van aard. Slaapapneu (centraal én obstructief) en snurken zijn veelvoorkomend. Daarnaast worden verminderde REM-slaaplatentie en verminderde zuurstofsaturatie beschreven. Overmatige slaperigheid overdag neemt toe met de leeftijd en hangt samen met hypotone luchtwegspieren, obesitas en centrale regulatiestoornissen, waarschijnlijk ten gevolgen van hypothalamische dysfunctie.^[4,5,7,8]

Gedragsproblemen en psychiatrische stoornissen maken eveneens deel uit van het klinische beeld. Mensen met PWS kunnen dwangmatig en/of obsessief gedrag, driftbuien, stemmingswisselingen en psychotische verschijnselen laten zien. Deze gedragsproblematiek treedt op bij 70-90% van de mensen met PWS en neemt in ernst toe met de leeftijd en een hoger BMI.^[1,4,5]

Tot slot kunnen bepaalde kenmerken van PWS, zoals de verstoorde pijnperceptie en afwezige braakreflex, het herkennen en anticiperen op ernstige complicaties bemoeilijken. Dit vraagt een verhoogde alertheid van naasten, begeleiding en de behandelend arts VG.

Nieuwe inzichten

De afgelopen jaren zijn op meerdere fronten nieuwe inzichten ontstaan die de medische zorg voor mensen met PWS verder onderbouwen en aanscherpen. Hieronder worden deze inzichten uiteengezet.

Genotype-fenotype correlatie en psychiatrisch beloop

Al langer is bekend dat patiënten met een interstitiële deletie doorgaans een ernstiger fenotype hebben dan patiënten met maternale uniparentele disomie (mUPD15) of een imprintingdefect. Daarnaast gaat mUPD15 vaker gepaard met autisme en psychosen. Recentere literatuur onderstreept en verdiept dit beeld. Whitman (2024) en Aman et al. (2024) tonen aan dat het genotype een sterke voorspellende waarde heeft voor het psychiatrische beloop en de aard van gedragsstoornissen.^[9,10] Daarbij is de beschrijving van psychotische verschijnselen bij mUPD15 verbreed: waar eerder werd gesproken van 'cycloïde psychosen' en specifieke medicamenteuze aanbevelingen werden gedaan (zoals risperidon), worden de psychotische verschijnselen nu breder en fenomenologisch genuanceerder beschreven.^[10] Dit vraagt om een individuele afweging bij de behandeling en een alertheid op

psychiatrische comorbiditeit die past bij het specifieke genotype van de patiënt.^[9,10]

Farmacogenetica en medicatiegevoeligheid

Klinisch was al bekend dat mensen met PWS ongebruikelijke reacties kunnen vertonen op standaarddoseringen van psychofarmaca en middelen die bij anesthesie worden gebruikt, en dat voorzichtigheid geboden is bij sederende medicatie. Een moleculaire verklaring hiervoor werd geleverd door Forster et al. (2021), die aantoonde dat het cytochroom P450 (CYP)-profiel bij PWS significant afwijkt van de algemene populatie.^[11] Specifiek bleek het aandeel poor en intermediate metabolizers voor CYP2D6 groter dan verwacht, terwijl extensive metabolizers minder voorkomen.^[11] Omdat veel gangbare psychofarmaca en antidepressiva via CYP2D6 worden gemetaboliseerd, kan dit de frequentie en ernst van bijwerkingen bij standaarddoseringen verklaren. Het advies luidt dan ook om bij onverwachte geneesmiddelreacties laagdrempelig een CYP-profiel te bepalen. Dit is inmiddels opgenomen in het follow-upschema voor alle leeftijden.^[11]

Groeihormoonbehandeling bij volwassenen

De effectiviteit van groeihormoon (GH) bij kinderen met PWS — waaronder normalisering van de lengtegroei, verbetering van de lichaamssamenstelling en positieve effecten op motoriek, taal en gedrag — was al goed onderbouwd. Een belangrijke stap is gezet met de officiële goedkeuring van GH-behandeling voor volwassenen met PWS in Nederland per mei 2022 door de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie.^[12] Höybye et al. (2021) onderbouwen dit met data die verbetering tonen in spiermassa, energieniveau en gedrag bij volwassenen onder GH-suppletie.^[13] De behandeling is gecontra-indiceerd bij ernstige obesitas, onbehandelde ernstige obstructieve slaapapneu, een acute luchtweginfectie of slecht ingestelde diabetes mellitus.^[12,13] Belangrijk is tevens dat GH-behandeling geen bekende invloed heeft op het onderliggende risico voor hypothyreoïdie of bijnierschorsinsufficiëntie.^[4,5]

Oxytocine en gedragsmodulatie

Het tekort aan oxytocine-producerende neuronen in de hypothalamus wordt bij PWS in verband gebracht met hyperfagie, gedragsproblemen en verminderde sociale vaardigheden. Eerder onderzoek wekte de verwachting dat intranasale oxytocinespray hier verbetering in zou kunnen brengen. Een systematische review en meta-analyse van Shalma et al. (2023) en aanvullend onderzoek van Petersson & Höybye (2024) laten echter wisselende resultaten zien.^[14,15] Bovendien toonde een fase 3-studie met carbetocine — een oxytocine-agonist met langere halfwaardetijd — geen positieve

effecten op de lange termijn.^[5] Grotere studies, gericht op specifieke leeftijdsgroepen en genotypen, zijn nodig om de eventuele rol van oxytocine in de behandeling verder te duiden. Op dit moment kan intranasale oxytocine niet als standaardbehandeling worden aanbevolen.^[14,15]

Nieuwe inzichten in specifieke gezondheidsproblemen

Epilepsie

De prevalentie van epilepsie bij PWS werd eerder als zeldzaam beschreven, met koortsconvulsies bij 5–10%. Een systematische review en meta-analyse van Pascual-Morena et al. (2024) corrigeert dit beeld: epilepsie komt voor bij circa 11% van de mensen met PWS en koortsconvulsies bij 9%.^[6] Tevens werd aangetoond dat patiënten met een deletie in de 15q11-q13 regio een hoger risico op epilepsie hebben dan patiënten met een chromosoom 15 UPD.^[6] Dit onderstreept het belang van bewustzijn voor epilepsie als comorbiditeit, waarbij het genotype de klinische alertheid mede bepaalt.

Nierziekten

Nierproblematiek was tot voor kort niet systematisch beschreven bij PWS. Van Abswoude et al. (2023) rapporteerden in een internationale cohortstudie dat bij ongeveer 1 op de 5 volwassenen met PWS (micro)albuminurie wordt gevonden bij urinescreening.^[16] Dit kan wijzen op vroege microvasculaire nierziekten, vergelijkbaar met de nierschade die gezien wordt bij langdurige diabetes mellitus of hypertensie — comorbiditeiten die bij PWS verhoogd voorkomen. Op basis van deze bevinding is urinescreening (24-uurs creatinine, albumine, ACR en natrium) toegevoegd aan het follow-upschema voor volwassenen.^[16]

Slaap en slaperigheid overdag

Overmatige slaperigheid overdag bij PWS werd traditioneel primair verklaard vanuit hypothalamische dysfunctie en nachtelijke slaapstoornissen zoals slaapapneu. Nieuwere inzichten nuanceren de veronderstelde oorzakelijke relatie: deze is niet per definitie aanwezig.^[4,5,7,8] Bovendien worden nu andere, behandelbare oorzaken van overmatige slaperigheid overdag expliciet benoemd: narcolepsie (al dan niet met kataplexie), nycturie, vitamine D-deficiëntie, onbehandeld hypogonadisme en bijwerkingen van psychofarmaca.^[1] Chronische insomnie is eveneens als kenmerk erkend. Dit vraagt om een bredere diagnostische blik bij klachten over vermoeidheid en slaperigheid, waarbij gerichte behandeling van onderliggende oorzaken de kwaliteit van leven kan verbeteren.

Schildklierfunctie

Eerder werd hypothyreoïdie bij PWS gerapporteerd bij tot wel 25% van de patiënten. Dit percentage is naar beneden bijgesteld naar circa 15%, zowel bij kinderen als bij volwassenen.^[4,5] Bovendien is een specifiek patroon beschreven dat kan duiden op dysregulatie van de hypothalamus-hypofyse-schildklieras: een laag-normaal vrij T4, een normaal vrij T3 en een laag-normaal TSH.^[4,5] Dit patroon kan worden gemist bij alleen TSH-screening. Trueba-Timmermans et al. (2024) toonden in een gerandomiseerde gecontroleerde studie aan dat GH-behandeling geen aantoonbaar effect heeft op het onderliggende risico voor hypothyreoïdie.^[17] Onbehandelde hypothyreoïdie kan leiden tot een hoger vetpercentage, lagere spiermassa en verhoogd cardiovasculair risico.^[4,5]

Bijnierschorsinsufficiëntie

Bij kinderen met PWS werd in eerder onderzoek bij 60% een zwakke cortisolrespons gevonden, hetgeen leidde tot het advies om bij alle acuut zieke kinderen met PWS hydrocortison te overwegen.^[18] Dit advies wordt nu genuanceerd: bij volwassenen met PWS wordt bijnierschorsinsufficiëntie slechts bij circa 2% vastgesteld.^[4,5] De huidige aanbeveling — conform UpToDate — is dan ook om screening te beperken tot patiënten met een klinische verdenking, en het brede screeningsadvies niet breed over te nemen.^[4,5]

Huid: skin picking en rectaal plukgedrag

Skin picking was al bekend als kenmerkend gedrag bij PWS. Nieuw is de expliciete aandacht voor rectaal plukgedrag, dat kan leiden tot rectaal bloedverlies, ulceraties en zelfs anemie of een beeld dat colitis nabootst. Bij onverklaarde anemie of rectaal bloedverlies dient dit in de differentiaaldiagnose te worden meegenomen. Een beperkt aantal studies laat zien dat topiramaat of N-acetylcysteïne mogelijk effectief zijn bij de reductie van zowel skin picking als rectaal plukgedrag.^[4,5,19] Aanvullend onderzoek is echter noodzakelijk voordat hierover definitieve aanbevelingen gedaan kunnen worden.

Praktische implicaties voor de arts VG

PWS vraagt om gestructureerde, multidisciplinaire zorg waarbij de arts VG een centrale coördinerende rol vervult. De beschreven nieuwe inzichten zorgen voor concrete consequenties voor de dagelijkse praktijk. Ten eerste onderstreept de toegenomen kennis over genotype-fenotype correlaties het belang van het kennen van het moleculaire subtype van de patiënt. Dit heeft immers implicaties voor de verwachte gedragsproblematiek, het risico op psychiatrische stoornissen en epilepsie, en daarmee voor de begeleiding en monitoring.

De nuancering rondom slaapproblemen vraagt om een actievere diagnostische houding: bij overmatige slaperigheid overdag dient niet automatisch te worden aangenomen dat dit berust op slaapapneu of hypothalamische dysfunctie. Een gerichte anamnese naar narcolepsie, nycturie, vitamine D-status, hormonale suppletie en psychofarmacagebruik is aangewezen.

De goedkeuring van groeihormoonbehandeling voor volwassenen vraagt om actieve evaluatie bij elke volwassene met PWS: zijn er contra-indicaties aanwezig, en zo nee, is verwijzing voor verdere beoordeling geïndiceerd? Comorbiditeiten zoals obesitas en slaapapneu die een contra-indicatie vormen, verdienen daarmee extra aandacht als behandeldoel.

Het nieuwe aandachtspunt van nierziekten impliceert dat urinescreening op albuminurie standaard onderdeel dient te zijn van de jaarlijkse medische begeleiding van volwassenen met PWS, conform het bijgewerkte health-watch protocol.

Tot slot dient bij het voorschrijven van psychofarmaca rekening gehouden te worden met een mogelijk afwijkend CYP2D6-metabolisme. Bij onverwachte bijwerkingen of onvoldoende respons op standaarddoseringen is farmacogenetisch onderzoek aan te bevelen.

Bij verdere diagnostische of therapeutische vragen kunnen het expertisecentrum bij het Radboudumc Nijmegen en het ErasmusMC Rotterdam geconsulteerd worden.

Conclusie

PWS is een complex multisystemisch syndroom waarbij de medische kennis de afgelopen jaren op meerdere fronten is verdiept en aangescherpt. De belangrijkste nieuwe inzichten betreffen de verdere onderbouwing van genotype-fenotype correlaties^[9,10], de formele goedkeuring van groeihormoon voor volwassenen^[12,13], nierziekten als nieuw aandachtspunt^[16], farmacogenetische variabiliteit^[11] en het bijgestelde perspectief op oxytocine als behandeloptie.^[14,15] Daarnaast vraagt de combinatie van een verstoorde pijnperceptie, afwezige braakreflex en gestoorde temperatuurregulatie blijvende alertheid, omdat ernstige pathologie hierdoor atypisch kan presenteren.^[1]

Voor de arts VG hebben deze inzichten concrete consequenties voor de dagelijkse praktijk. Het kennen van het genetische subtype is essentieel, gezien de implicaties voor de verwachte gedragsproblematiek en het risico op psychiatrische stoornissen en epilepsie.^[6,9,10] Bij overmatige slaperigheid overdag dient niet automatisch te worden aangenomen dat dit berust op slaapapneu of hypothalamische dysfunctie; een gerichte

anamnese naar narcolepsie, nycturie, vitamine D-status, hormonale suppletie en psychofarmacagebruik is aangewezen.^[1,4,5] De goedkeuring van groeihormoonbehandeling voor volwassenen vraagt om actieve evaluatie bij elke volwassene met PWS. Comorbiditeiten die een contra-indicatie vormen verdienen daarmee extra aandacht als behandeldoel.^[12,13] Urinescreening op albuminurie dient standaard deel uit te maken van de jaarlijkse medische begeleiding van volwassenen.^[16] Bij het voorschrijven van psychofarmaca dient rekening gehouden te worden met een mogelijk afwijkend CYP2D6-metabolisme. Bij onverwachte reacties is farmacogenetisch onderzoek aangewezen.^[11]

Een voorspelbare, gestructureerde leefomgeving met consequente voedselbeperking en voldoende beweging blijft een onmisbare pijler in de begeleiding.^[1,2] Bij verdere diagnostische of therapeutische vragen kunnen het expertisecentrum bij het Radboudumc Nijmegen en het ErasmusMC Rotterdam geconsulteerd worden. Dit alles vraagt om een geïndividualiseerde, multidisciplinaire benadering waarbij het moleculaire subtype, de leeftijdsfase en de actuele comorbiditeiten leidend zijn.

Dit artikel is onderdeel van het [augustusnummer](#) van TAVG 2026.

Literatuur

1. Albers PJM, van Bruggen MC. Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking. 2e herziene editie. Prelum Uitgevers; 2023.
2. Cassidy et al. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012;14(1):10-26.
3. Gene Review Prader-Willi Syndrome [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
4. Scheimann AO. Prader-Willi syndrome: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. Last updated Feb 06, 2023 [geraadpleegd 5 maart 2025].
5. Höybye C, Scheimann AO. Prader-Willi syndrome: Management [Internet]. UpToDate. Last updated Feb 07, 2023 [geraadpleegd 5 maart 2025].
6. Pascual-Morena C, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-García I, Rodríguez-Gutiérrez E, Otero-Luis I, Del Saz-Lara A, Saz-Lara A. Prevalence and genotypic associations of epilepsy in Prader-Willi Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. 2024;155:109803.
7. Duis J et al. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(3):e514.

8. Williams K et al. Sleepiness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: Relationship to genotype, growth hormone therapy, and body composition. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):111-118.
9. Whitman BY. Prader-Willi syndrome: The more we know, the less we know. *Missouri Medicine*. 2024;121(3):235-241.
10. Aman L et al. Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome: a systematic review of clinical presentation, course and phenomenology. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):69.
11. Forster J, Duis J, Butler MG. Pharmacogenetic Testing of Cytochrome P450 Drug Metabolizing Enzymes in a Case Series of Patients with Prader-Willi Syndrome. *Genes*. 2021;12(2):152.
12. Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie. Groeihormoonbehandeling per 1 mei 2022 goedgekeurd als add-on geneesmiddel voor volwassenen met Prader-Willi syndroom (PWS) [Internet]. 2022 [geraadpleegd 5 maart 2025]. Available from: <https://www.nve.nl/groeihormoonbehandeling-per-1-mei-2022-goedgekeurd-als-add-on-geneesmiddel-voor-volwassenen-met-prader-willi-syndroom-pws/>
13. Höybye C, Holland AJ, Driscoll DJ. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(69).
14. Shalma NM et al. The efficacy of intranasal oxytocin in patients with Prader-Willi syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(2):102711.
15. Petersson M, Höybye C. Is oxytocin a contributor to behavioral and metabolic features in Prader-Willi syndrome? *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(8):8767-8779.
16. van Abswoude DH et al. Kidney disease in adults with Prader-Willi syndrome: International cohort study and systematic literature review. *Front Endocrinol*. 2023;14:1168648.
17. Trueba-Timmermans DJ, van Alfen-van der Velden JA, Donze SH, Hokken-Koelega ACS, van den Berg SAA. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome: A randomized controlled growth hormone trial and 10-year growth hormone study. *Eur J Endocrinol*. 2024;191(2):126-136.
18. de Lind van Wijngaarden R. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1649-54.

19. Höybye C, Sode-Carlsen R. Growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: The Danish experience. *Growth Horm IGF Res.* 2013;23(4):201-209.