

Prof. dr. N. R. Biermasz

Zeldzaam Perspectief



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Zeldzaam Perspectief

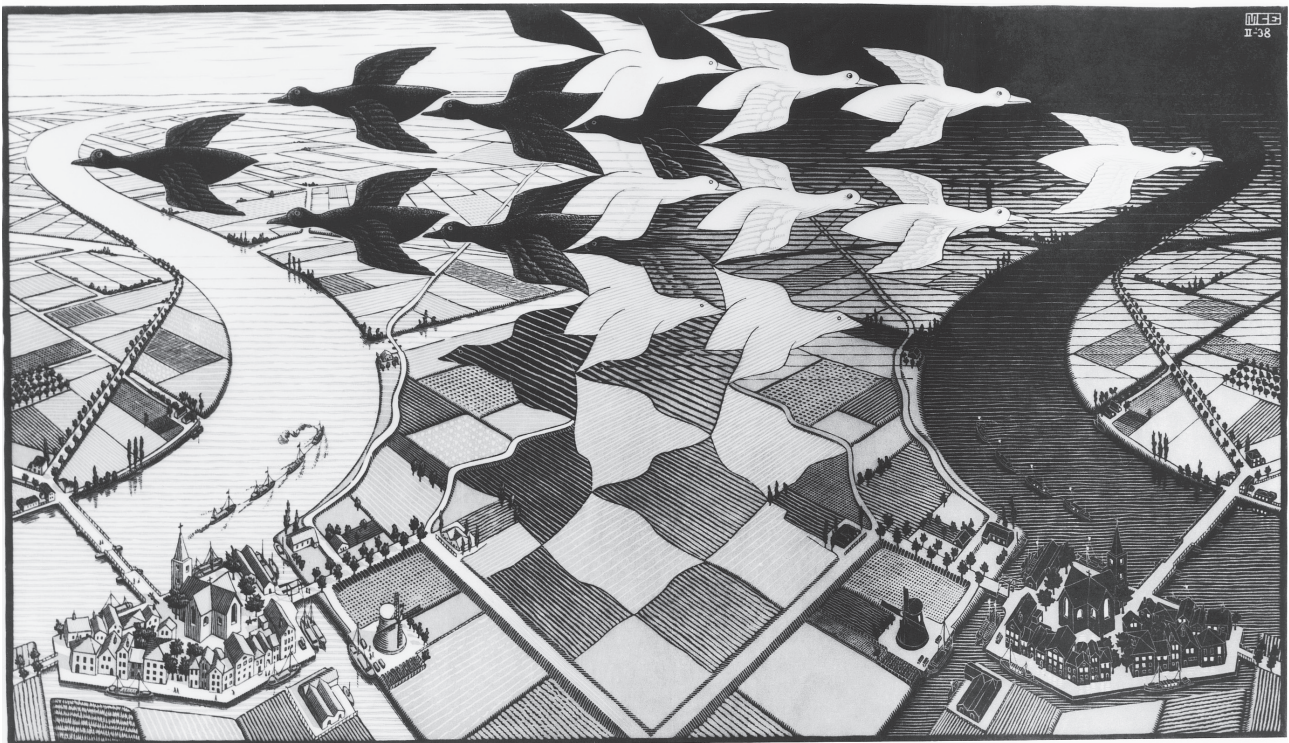
Oratie uitgesproken door

Prof. dr. N. R. Biermasz

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar bij
de faculteit der Geneeskunde met als leeropdracht Interne Geneeskunde,
in het bijzonder topreferente en multidisciplinaire aspecten
van hypofysaire aandoeningen
aan de Universiteit Leiden
op 18 januari 2019.



**Universiteit
Leiden**



11-38

M.C. Escher's "Dag en Nacht" © 2018 The M.C. Escher Company B.V. - Baarn. Alle rechten voorbehouden. www.mcescher.nl

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders,

Doet een zeldzame aandoening ertoe?

Een zeldzame ziekte komt voor bij minder dan 1: 2000 personen (0.05%), een ultra zeldzame ziekte slechts bij 1:50.000 personen (0.002%). Echter, omdat er 5000 tot 8000 verschillende zijn, hebben circa 30 miljoen EU inwoners en 1 miljoen Nederlanders last van de gevolgen van een of andere zeldzame aandoening (1). Sommige mensen weten dat maar al te goed, anderen hebben (nog) geen idee.

Kortom, het is hoog tijd dat zeldzaam in de schijnwerpers komt.

Dit is niet alleen belangrijk voor de patiënt, die lang onzeker was over de diagnose, merkt dat kennis en ervaring over de zeldzame ziekte ontbreekt en een complex behandeltraject heeft met veel specialisten, als er al een behandeling beschikbaar is.

De ontdekking van een nieuwe genetische zeldzame aandoening, kan leiden tot een doorbraak in de geneeskunde. Het kan bijvoorbeeld inzicht geven in de pathofysiologie van niet-zeldzame aandoeningen en op die manier richting geven aan ontwikkeling van nieuwe, breder toepasbare medicijnen. Met gedetailleerde kennis over de oorzaak van een aandoening, kan 'personalized medicine', behandeling toegespitst op het individu, worden geboden. Er zijn veel openstaande maatschappelijke vraagstukken, bijvoorbeeld over de organisatie van zorg en de vergoeding van dure geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen.

Mijn leeropdracht behelst de medische en maatschappelijke ontwikkelingen omtrent de zorg voor zeldzame ziekten, in het bijzonder de topreferente en multidisciplinaire aspecten. Hierin zijn belangrijke pijlers: patiëntenzorg, fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek, onderwijs en opleiding. Het is een grote eer dat ik deze opdracht ook mag vormgeven rondom patiënten met een hypofysaire aandoening.

Het 'zeldzaam perspectief' in verschillende facetten ga ik voor u uittekenen aan de hand van de unieke houtsnede, Dag en Nacht, van graficus M. C. Escher, uit 1938. Het originele exemplaar kunt u vinden in een expertise centrum van het Fries Museum in Leeuwarden -dichtbij zijn ouderlijk huis-, van waar kennis gedeeld wordt met de wereld.

De patiënt in de spotlight

Onze patiënt, Eveline, 50 jaar, heeft al 10 jaar last van haar lijf. Het wil niet voor- of achteruit. Ze is moe en moet slapen tussen de middag. Ze snurkt. Haar gewrichten zijn stijf en doen pijn. Haar stem wordt steeds lager. Haar menstruatie is al 8 jaar geleden gestopt. Als ze in de spiegel kijkt, wordt ze nog somberder. Een oude kop, vergeleken met haar zus, zoveel rimpels op haar voorhoofd, en die grove kaaklijn. Mooie schoenen, niet voor haar weggelegd. Dan komt ze bij de opticien voor een nieuwe bril omdat ze waziger ziet en veel hoofdpijn heeft. Staar, dat kan er ook nog wel bij. Ze komt gelukkig bij een oplettende oogarts. Omdat Eveline een goede gezichtsscherpte heeft, wordt tevens een gezichtsveldonderzoek gedaan. Daar wordt een bitemporale hemianopsie vastgesteld. Dit betekent dat de buitenste gezichtsvelden uitgevallen zijn en Eveline dus functioneert alsof ze oogkleppen op heeft. Dan gaat het balletje rollen..... Een MRI scan van de hypofyse, een tumor die op de oogzenuwen drukt.... Hormoonuitval, maar ook teveel groeihormoon. Puzzelstukjes vallen op zijn plaats. Eveline's verhaal, een klassieke casus uit een leerboek. De diagnose ACROMEGALIE. Geen professional heeft aan deze aandoening gedacht. Waarom niet, bij zoveel signalen? En wat nu? Een stroomversnelling, hersenoperatie, nabehandeling met medicijnen, misschien wel bestraling, klachten die verbeteren, maar sommige misschien wel nooit omdat de onderliggende ziekte zo laat ontdekt is.

Een dokter die drie jaar geleden ook wel eens zo'n patiënt heeft gezien en dus aangeeft dat hij gelukkig ervaring heeft met deze zeldzame aandoening... HELP.

Vergezicht 1: Bij patiënten met een zeldzame ziekte duurt het vaak te lang tot de diagnose wordt gesteld, door onbekendheid of door geprotocolleerd werken. Zelfs een defensieve houding en verwijzingen naar verschillende specialismen voorkomen dit niet. Patroonherkenning, out of the box denken, en bewustzijn dat een raar verhaal een zeldzame aandoening kan zijn, is fundamenteel. Te vaak aan een zeldzame diagnose denken, leidt echter tot onnodige medicalisering en hoge kosten voor de zorg. Zal het gebruik van BIG data, Europese databases en artificieel intelligentie ons gaan helpen met patroonherkenning en vroegere diagnose?

Endocrinologie, de hormoonleer, in vogelvlucht:

Een hormoon [zwarte vogel], is een signaalstof die via het bloed [rivier] signalen doorgeeft en zo op afstand belangrijke functies in het lichaam aanstuurt. Hormonen binden aan hormoonreceptoren als een sleutel in het slot [witte vogels] en zetten vervolgens een cascade van processen in een cel in werking. Een belangrijk aspect van de hormoonregelkring, is het terugkoppelingsmechanisme: de productie en uitscheiding van hormonen wordt afgestemd op de vraag en de behoefte middels signalen vanuit het lichaam en het centraal zenuwstelsel zodat alles in balans blijft. Als door een thermostaat wordt deze balans geregeld. Elk hormoon heeft zijn eigen unieke afgifte patroon, met pulsen, dag en nacht variatie, en mogelijkheden om te reageren op stimulerende en remmende signalen. Elk orgaan, elke cel, reageert anders op hormonen.

Groeihormoon leidt tot groei van bot en kraakbeen. Het geeft een dikkere huid en leidt tot vochtretentie. Vergroting van de hartspier en verandering van de suikerstofwisselingen kunnen vermoeidheid en slechte conditie geven. Een teveel aan groeihormoon verklaart de symptomen van Eveline.

Het hormoonstelsel wordt sterk beïnvloed door stress. Het stresshormoon cortisol heeft een belangrijk effect op het snel vrijmaken van energie voor de ouderwetse acute stress, de ‘fight or flight’ respons, maar reguleert ook de tegenwoordige chronische stress, de ‘alle ballen in de lucht houden’ respons. Daarnaast heeft het een belangrijke taak in het geheugen en de

emotieregulatie. Een tekort aan cortisol verklaart ook een deel van de klachten van Eveline.

Hormonen zijn cruciale elementen voor groei, herstel, voortplanting en stofwisseling maar ook voor welbevinden, fysieke en psychische belastbaarheid.

Bij een overmaat, een tekort of een disbalans van hormonen, ontstaat ziekte. Voorbeelden zijn een goedaardige endocriene tumoren die al dan niet hormonen maken, of een genetische mutatie leidend tot een foutje in de regelkring, In de historie waren endocriene ziekten vaak “extreem” en niet te missen: de dwerg, de gigant, of de persoon met onduidelijk geslacht, fenotype vrouw maar genotype man of andersom. Tegenwoordig gaat het in de endocrinologie ook vaak over hele genuanceerde niet in het oog springende, maar wel invaliderende aandoeningen. Vaak geldt: hoe eerder ontdekt, hoe beter de uitkomst. Een nieuwe uitdaging is het onderscheiden tussen ‘variatie van normaal’ en ziekte [*welke vogel is nog variatie van normaal?*].

Als een endocriene aandoening op basis van klinische symptomen wordt vermoed, dient de diagnose biochemisch bevestigd te worden. Het bepalen van hormonen uit bloed kent belangrijke uitdagingen: de zeer lage concentraties en aanwezigheid van bindingseiwitten. In de jaren 1970, werden hormonen ontdekt en er werden technieken ontwikkeld om ze te meten, zoals radio-immuno of immunofluorescentie assays. Tot op heden kunnen uitslagen tussen hormoonbepalingsmethoden en laboratoria flink verschillen, soms wel tot 20%. Dit kan het verschil maken tussen gezond en ziek. Overigens zijn hormoonuitslagen vaak anders bij mannen, vrouwen, zijn afhankelijk van gewicht en leeftijd. Nieuwe methoden, zoals massaspectrometrie, LCMS/MS, geven eenduidiger resultaten, maar er zijn nieuwe referentiewaarden nodig.

Wat er overigens op weefsel niveau (spieren, lever, vet) gebeurt, vraagt orgaan-specifieke analyse en aandacht voor de biologische activiteit van het hormoon. Dit is in de kliniek op dit moment deels een black box.

Een tekort aan hormonen kan aangevuld worden. Hormoon-suppletie is een effectieve behandeling, maar de fysiologie wordt hiermee niet volledig hersteld. Er blijven fundamentele verschillen bestaan qua, dag en nacht ritme, hormoonpieken en dalen, adaptatie aan stress en andere fysieke en psychologische omstandigheden.

Vergezicht 2

Het hormoonstelsel zit ingewikkeld in elkaar en bij ziekte ontstaat er disbalans. Patiënten voelen dit en ervaren een verminderde kwaliteit van leven, bij de huidige behandeling. Moeten we de natuur beter nabootsen, met pieken en een dag nacht ritme? Moeten we beter weten en meten wat de behoefte is van de individuele patiënt? Zou een cortisol-pompje of andere vorm van pulsgewijze hormoonafgifte de patiënt met bijniershormoontekort beter helpen?

De hypofyse en zeldzame hypofyseadenomen in het blikveld.

De hypofyse is een hormoonklier [*vogels, omgedraaid*] via de hypofysesteel [*weide, omgedraaid*] verbonden aan de hersenen gelegen in het benige Turkse zadel, juist achter de neusbijholten. Aan beide zijanten bevinden zich de veneuze sinus cavernosus met daarin slingerend verlopend de arteria carotis [*rivieren*], en aan de bovenzijde de oogzenuwen [*steden*] en hun kruispunt.

Er is een hypofysevoorkwab [*donkere weide*] die onder andere groeihormoon en prolactine maakt en stimulerende hormonen voor de bijniër, geslachtshormonen, schildklier en een 'witte' neuronale hypofyseachterkwab [*lichte weide*] die naast het anti-diuretisch hormoon ook oxytocine maakt.

Deze anatomische beschrijving doet al vermoeden dat je voor goede hypofysezorg multidisciplinaire superspecialisten nodig hebt. In het LUMC hebben we al vele jaren een gecombineerd spreekuur door endocrinoloog en neurochirurg met daarnaast achter de schermen overleg met alle andere betrokken specialisten.

Hoe gaat dat in zijn werk: de endocrinoloog beoordeelt de hormonale situatie van de patiënt: welke klachten zijn er? Is er comorbiditeit? Is er hormoonoverschot of juist tekort? Soms is

dit klip en klaar, maar soms is het onderscheid tussen normaal en afwijkend niet makkelijk. Een breed arsenaal aan hormoonstimulatie-testen is dan beschikbaar. De oogarts beoordeelt de oogheelkundige situatie: in hoeverre is er gezichtsveld uitval of visusverlies ten gevolge van compressie, of is er sprake van andere oogheelkundige pathologie? De neuroradioloog beoordeelt met MRI beelden van de hypofyseregio. Microadenomen kunnen soms lastig te identificeren zijn. Bij grote tumoren is de relatie met de oogzenuwen, de hypofyse en andere structuren, met name ingroei in de sinus cavernosus, relevant. Adequate radiologische beeldvorming is dus noodzakelijk voor het inschatten van chirurgische (on)mogelijkheden.

Met bovenstaande informatie wordt vervolgens met de patiënt de voorkeursbehandeling met bijkomende risico's en vooruitzichten besproken. Als er meerdere opties zijn: afwachtend beleid, medicatie, chirurgie, radiotherapie, een combinatie van therapie, worden voor- en nadelen afgewogen voor het individu. Hierbij worden ook centrum-specifieke en patiëntvoorkeuren betrokken.

Een hypofyseoperatie is een hoog-complexe interventie. De eerste procedures stammen uit het begin van de 20^e eeuw van de Amerikaanse neurochirurg Harvey Cushing en Oostenrijkse neurochirurg Herman Schloffer. In de jaren 70 werd deze ingreep door Hardy en Guiot met modernere microscopische technieken geïntroduceerd. In Nederland werd de eerste transsfenoïdale operatie uitgevoerd door de Leidse neurochirurg Hans van Dulken op 2 februari 1978. Sindsdien zijn de resultaten van het cohort geopereerde patiënten nauwgezet geëvalueerd door Ferdinand Roelfsema, en zijn opvolgers (2). Sinds 2007 wordt deze procedure uitgevoerd met een endoscopie. Tegenwoordig vinden er jaarlijks 80-100 transsfenoïdale endoscopische procedures plaats, door drie gespecialiseerde neurochirurgen. Een bepalende factor voor het succes van operaties is de ervaring van de neurochirurg en het multidisciplinair team. Hierdoor vindt er wereldwijd steeds meer centralisatie plaats (3). Expertisecentra moeten hun capaciteit en

zorg aanpassen om de stroom aan topreferente verwijzingen te kunnen behandelen.

Het doel van de ingreep kan per patiënt verschillen: het ontlasten van de oogzenuw, complete resectie van functionele tumor, debulking, of af en toe het verkrijgen van een weefseldiagnose. Of de resectie compleet kan zijn, hangt af van de mate van doorgroei.

Liquorlekkage wordt liefst voorkomen, maar is soms niet te vermijden en kan dan goed hersteld worden. Het is een uitermate groot goed de eigen hypofysefunctie te sparen, omdat een patiënt anders levenslang afhankelijk is van hormoonsuppletie. De ingreep wordt meestal goed verdragen en het belangrijkste lange termijn risico is dus hormoonuitval.

Vergezicht 3

De multidisciplinaire behandeling van hypofysetumoren is meestal gebaseerd op expertise en ervaring en niet op gerandomiseerde studies. Vaak zijn er keuzemogelijkheden, afwachten, opereren, medicatie, bestraling. Wat is de beste behandeling voor het individu en in welk centrum kan die het best gegeven worden? Het meten van kwaliteit en uitkomst van een operatie en dus vergelijken van centra is niet eenvoudig.

Endocrinologie, een hedendaags perspectief

Laten we nog eens uitzoomen naar de endocrinologie als vakgebied in de maatschappij. Wat speelt er, wat is er actueel?

- De obesitas epidemie heeft bekende grote gevolgen voor het voorkomen van diabetes en metabool syndroom. De oplossing is zeker niet alleen gelegen in minder eten en meer bewegen. De 24-uurs economie met ploegendiensten, minder slaap, dag en nacht ritmeverstoring, lichtexpositie tijdens de nacht, continue voedselbeschikbaarheid, en chronische stress zijn voorbeelden van minder belichte factoren die metabole gezondheid negatief beïnvloeden (4-6) [dag en nacht].
- Een andere actuele maatschappelijke zorg is de aanwezigheid van 'endocrine disruptors' in het milieu in land en water. Bisfenol A (BFA) is een stof uit plastic met oestrogene eigenschappen en er zijn aanwijzingen dat effecten daarvan grote

impact kunnen hebben op voortplanting en gezondheid (7,8) [rivieren en weiden].

- Hoe meer CT's en andere scans er gedaan worden hoe meer toevallsbevindingen. De keerzijde van de preventieve scan. Een toevallsbevinding in een endocriene klier, schildklier, bijnier, hypofyse kan je niet zomaar naast je neer leggen. Hoewel soms een prachtig voorbeeld van vroeg-diagnose, we moeten oppaasen voor overdiagnostiek en overbehandeling. Nieuwe richtlijnen helpen om verantwoord met deze bevindingen om te gaan (9) [betekenis van een oneffenheidje].
- Door innovatie ontstaan nieuwe endocriene ziektes. Immunotherapie met zogenaamde 'checkpoints inhibitors' is een revolutie in de oncologie. Een bijwerking is ontsteking van hormoonklieren leidend tot hypofyse- en andere hormoonuitval. Het lijkt er steeds meer op dat hormoonsuppletie en endocriene begeleiding van deze oncologische patiënten een niet te verwaarlozen taak gaan worden voor de oncoloog en/of endocrinoloog (10).
- Nieuwe genetische mogelijkheden, als '(whole) exome sequencing' bieden mogelijkheden om nieuwe zeldzame ziekten te ontdekken. Een mooi Leids voorbeeld is de ontdekking van de IGSF1 mutatie in een opa en 2 kleinzonen. Een op chromosoom X gelegen zeldzame ziekte met te langzaam werkende schildklierfunctie, verlate puberteit en grote testikels. De exacte rol van IGSF1 in de fysiologie is nog steeds onderwerp van studies. Met de Nederlandse hielprikscreening wordt deze aandoening gediagnostiseerd, in vele landen om ons heen helaas niet (11).
- Tijdelijke problemen met levering van een schildklierhormoonpreparaat of aanpassing van de afleveringsvorm (van potje naar doordrukstrik), heeft duidelijk gemaakt dat er weinig nodig is om balans van goed ingestelde patiënten te verstoren. Continue beschikbaarheid van kwalitatief hoogstaande medicatie is een groot goed. Switchen heeft een prijs voor kwaliteit van leven en maakt extra controles en dosismwijzigingen noodzakelijk (12).
- Brexit of niet, de zogenaamde Engelse ziekte ligt op de loer. Als kinderen onvoldoende buitenspielen en onvoldoende

vitamine D binnenkrijgen zal er zolang de televisie schermen nog geen licht maken dat vitamine D activeert er risico zijn op rachitis. Vitamine D is eigenlijk een hormoon met een belangrijke functie voor de gezondheid van skelet maar ook een veel universele functie.

- De stem van de patiënt wordt steeds luider. Hoe kun je als arts hier goed naar luisteren? Hoe kan je hier therapie op afstemmen? Welke rol heeft de internist-endocrinoloog bij de begeleiding van de grote groep patiënten die persistente klachten ervaren tijdens hormoonsuppletie? Is er multidisciplinaire zorg nodig?

Vergezicht 4

Hormonen en hormooneffecten zijn overal. Maatschappelijke veranderingen stellen eisen aan het hormoonstelsel. Ontwikkelingen in de geneeskunde creëren nieuwe ziektes maar ook kansen om inzichten te verwerven met behulp van de endocrinologie. Een breed vizier en kritische kijk op de ontwikkelingen van het vakgebied, ook buiten de spreekkamer, zijn gewenst.

Share Care Cure, de EU road map voor zeldzame ziekten en de stip op de horizon.

Naast Eveline, zijn er minstens 30 miljoen mensen in de EU met een zeldzame ziekte. Er bestaan grote nationale verschillen in de toegang tot diagnostiek en zorg. Op 9 maart 2011 heeft het Europese Parlement een richtlijn (13) aangenomen die bepaalt dat alle ingezetenen van de EU recht hebben op hoogkwalitatieve, kosteneffectieve en veilige gezondheidszorg, dat de patiënt zelf de keuze hierin mag maken en dat deze indien nodig in het buitenland gehaald kan worden ('cross border health care'). Dit stimuleert samenwerking tussen expertise centra. Omdat dit bij uitstek een uitdaging was voor de grote groep zeldzame ziekten, heeft de EU zich gecommitteerd aan de ontwikkeling van Europese referentie netwerken, zogenaamde ERNs, die de zorgstandaard voor zeldzame aandoeningen moet gaan leveren. Hierbij werken aangesloten gezondheidsinstellingen vrijwillig mee aan de doelstellingen van het netwerk.

De EU levert een ICT platform voor het uitwisselen van medische gegevens en samenwerking tussen professionals, uiteraard conform de eisen van de AVG. Hierdoor wordt grens-overschrijdende, kosteneffectieve zorg mogelijk: kennis en expertise reizen 'elektronisch', terwijl de patiënt zorg dicht bij huis krijgt. Het Franse nationale netwerk voor zeldzame aandoeningen stond overigens model voor deze ERNs. In het grote Frankrijk is er al jaren per ziektegroep slechts een enkel 'Centre de Reference', dat nationale zorg en onderzoek coördineert. Andere grote centra in het netwerk zijn 'Centre de Competence' (14).

Op basis van deze EU richtlijn 2011/24 (15) hebben lidstaten vervolgens hun nationale actieplan ontwikkeld. In Nederland is er een Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ) uit 2013 – het antwoord van Nederland op de aanpak van zeldzame aandoeningen door de Europese Commissie (16). Dit plan bevat aanbevelingen op het gebied van zorg, wetenschappelijk onderzoek, scholing, beheer van kennis, regie en coördinatie. Een hoofdtaak is de ontwikkeling van een netwerk van expertisecentra. De centra bundelen kennis en expertise over een bepaalde zeldzame aandoening, ontwikkelen protocollen en richtlijnen, coördineren onderzoek en zorgen voor adequate verwijzingen naar binnen- en buitenland. De centra dienen te voldoen aan de normen van de EU om uiteindelijk compatibel te zijn met de ERNs teneinde zich te kunnen aansluiten bij deze netwerken.

In het afstemmingsoverleg / slotadvies van het nationaal plan uit 2017 (17) wordt een stip op de horizon beschreven. Ik citeer: "Iedereen die lijdt aan een zeldzame ziekte krijgt tijdig een accurate diagnose, ontvangt netwerkgorg en behandeling (waar nodig grensoverschrijdend), die aansluit bij de individuele behoefte. Om dit mogelijk te maken dienen de expertisecentra voor zeldzame aandoeningen een zodanige positie te krijgen dat aan alle voorwaarden kan worden voldaan, zoals het vormen van een netwerk met zorgverleners in de regio van de patiënt en andere instanties zoals gemeenten en zorgverzekeraars. Beleids- en voorwaardenschepende maatregelen zoals financiële ondersteuning zullen nodig zijn om dit te faciliteren. Participatie van mensen

met een zeldzame ziekte en hun organisaties is hier een onlosmakelijk onderdeel van. Monitoring en evaluatie van centra dienen te zorgen voor continuïteit en duurzame kwaliteitsverbetering”. Dit slotadvies gaat dus over meer dan alleen medische zorg. Het schetst noodzakelijke maatschappelijke en beleidsmatige aanpassingen in organisatie en financiering om zorg voor zeldzame aandoeningen te organiseren en te verankeren in de nationale zorg. Een expliciete actieve participatie van de patiënt hoort hier ook bij.

Het traject is ingezet. Het ministerie van VWS gaf de NFU (Nederlandse Federatie van Universitaire Ziekenhuizen) opdracht voor het beoordelen van ‘expertise centra zeldzame aandoeningen’ in spe, in samenwerking met de VSOP, een overkoepelende patiëntenorganisatie (Vereniging Samenwerkende Ouder en Patiëntenorganisaties). Centra met een voldoende beoordeling zijn vervolgens officieel erkend door de minister (18).

8

Een expertisecentrum [*stad*] is conform de voorwaarden gebaseerd op een zeldzame aandoening, dus niet op een hoog-complexe interventie.

De classificatie van zeldzame aandoeningen is gebaseerd op de Orphanet ziekteclassificatie. Orphanet is in 1997 opgericht door INSERM in Frankrijk (19). Deze instantie bundelt kennis over zeldzame ziekten. Aan elke zeldzame ziekte is een ORPHA nummer toegewezen, het is een soort boom met vertakkingen (details, hoofdgroepen). Daarnaast bundelt Orphanet informatie over deze ziektes, over behandelcentra, en deelt informatie over weesgeneesmiddelen.

Om een expertise centrum voor een zeldzame aandoening te worden moet je het volledige palet aan continuïteit van hoog-complexe en multidisciplinaire zorg, fundamenteel en klinisch onderzoek, scholing en informatievoorziening voor een bepaalde aandoening leveren. Bewijs hiervoor bestaat uit aanwezigheid van zorgpaden, publicaties, bijdragen aan richtlijnen, aantallen patiënten en procedures, kwaliteitsborging en continuïteit van zorg. In Nederland zijn er sinds 2015 via deze route 350 ‘expertisecentra zeldzame aandoeningen’ erkend.

Europees Perspectief: Europese Referentienetwerken for Rare Conditions; de Endo-ERN

De ERN voor zeldzame endocriene aandoeningen is één van de 24 ERNs [*netwerk met steden*]. Op 9 maart 2017 werden deze officieel geïnstalleerd in Vilnius, Litouwen. Het LUMC coördineert deze ERN, professor Alberto Pereira is voorzitter, met vice-voorzitter, professor Olaf Hiort, kinderendocrinoloog in Lübeck (20).

De zorgprofessionals hadden een leidende rol in de vorming van ERNs. Voor een aantal aandoeningen bestonden al EU netwerken, bijvoorbeeld via EU netwerksubsidies als Cost-Action. Omdat ERNs breed thematisch moesten worden, werd er onderhandeld, gefuseerd, gesepareerd, en werden aandoeningen verdeeld tussen ERNs.

Het Endo-ERN netwerk werd de grootste ERN met 8 hoofd-themagroepen met

zeldzame en/of genetische aandoeningen die voor worden gezeten door zowel een kinderendocrinoloog als een endocrinoloog voor volwassen patiënten. Deze zijn :

- bijnier
- calcium & fosfaatmetabolisme
- glucose & insulinstofwisseling
- endocriene tumorsyndromen
- groei & obesitas
- geslachtsontwikkeling & maturatie
- schildklier
- en hypofyse

Deze grootste themagroep hypofyse mag ik samen met een kinderendocrinoloog in London, prof Dattani, voorzitten. Endo-ERN bevat bijna alle aandoeningen waar de endocrinoloog een groot aandeel heeft in de chronische zorg en begeleiding. Alleen zeldzame botziekten en een deel van de endocriene tumoren vallen onder andere netwerken als BOND (zeldzame botziekten) en EURACAN (zeldzame kankervormen). Er zijn afspraken tussen ERNs, zodat dit voor de patiënt inzichtelijk is en er geen dubbel werk wordt gedaan. Binnen de Endo-ERN bestaat een unieke verankering tussen kinderendocrinologie, volwassen endocrinologie en patiënten vertegenwoordiging.

Het netwerk bestaat nu uit 71 referentiecentra uit 19 landen, die expertise bieden in één, meerdere of alle hoofdthema's.

De missie van Endo-ERN is om verschillen in gezondheidszorg voor patiënten met zeldzame endocriene aandoeningen binnen de EU te verkleinen, door kennis te delen en zorg, onderzoek en epidemiologie te ondersteunen.

Om de doelstellingen van de Endo-ERN te verwezenlijken zijn er vijf werkpakketten die samenwerken met de acht ziekte-themagroepen:

- Scholing & Informatie
- E-health & ICT
- Wetenschap & Onderzoek
- Kwaliteit van Zorg & Patiënten perspectief
- Diagnostiek & Laboratorium

Wat is er al tot stand gekomen?

Het Clinical Patient Management System, een ICT platform, is gereed om patiëntencasus te bespreken met internationale experts. Klinische gegevens moeten worden ingevoerd, na informed consent, vervolgens kan een multidisciplinair internationaal panel van experts worden uitgenodigd om commentaar te geven of mee te doen aan een teleconferentie. Na afloop wordt een verslag geschreven.

Vergezicht 5: Het CPMS is tijdrovend, maar innovatief. Voor de patiënt met een onduidelijk beeld, biedt het een kans op een diagnose of de beste therapie. Het biedt voor artsen de mogelijkheid nieuwe of niet overal bekende aandoeningen te vinden en de patiënten de beste behandeling, bijvoorbeeld een lopend onderzoek aan te bieden. Het is echter nodig een beeld te vormen over de financiering van deze topreferente taak.

Endo ERN werd geselecteerd voor het ontwikkelen van een Europese zeldzame ziekte registratie [vogels], genaamd EuRRECa (21). Dit wordt gecoördineerd door de universiteit van Glasgow, door prof Faisal Ahmed met betrokkenheid van Professor

Olaf Dekkers uit Leiden. Een pilotproject waarbij maandelijks nieuwe patiënten met een zeldzame endocriene aandoening worden aangemeld is inmiddels gestart, naar voorbeeld van de Schotse registratie. Een volgende stap is het opnemen van een beperkte set klinische en voor de patiënt relevante uitkomstparameters.

Deze registratie kan belangrijke vragen over het voorkomen van ziekten, ideeën over prognose, diagnostische vertraging en regionale verschillen in beeld brengen. Het ligt voor de hand dat voor epidemiologisch onderzoek de combinatie gezocht moet worden tussen een overkoepelende minimale dataset voor alle patiënten en ziekte-specifieke gedetailleerde databases.

Er wordt samenwerking gezocht met de bestaande Europese professionele organisaties, de (Europese Society of Endocrinology) ESE en de (European Society of Pediatric Endocrinology) ESPE, om richtlijnen te ontwikkelen en informatie te delen op de verschillende congressen.

Nu het Europese netwerk is gestart, is het zaak aan te sluiten bij de nationale gezondheidszorg. Elk land heeft hier eigen uitdagingen. Voor Nederland is Prof Gerlof Valk, namens het NVE bestuur, aangewezen als nationaal coördinator. In het nationaal hypofysenetwerk van de NVE, gecoördineerd door Dr. Willy-Anne Nieuwlaat en mij, zullen perifere en academische endocrinologen samenwerken, laagdrempelig overleggen, en regionaal afstemmen welke patiënt waar behandeld wordt met als uitgangspunt zorg dichtbij als het kan, en in een expertisecentrum als dat voorkeur heeft(22).

Vergezicht 6:

De ERNs zijn nu bijna 2 jaar oud. Het is een nieuwe Europese multidisciplinaire structuur die gaat over grensoverschrijdende gezondheidszorg. Deze dient een plaats te krijgen in het veelal monodisciplinaire landschap dat tot nu toe vaker over samenwerking in onderzoek dan primair over zorg ging. Het kost tijd effectief te communiceren via de ter beschikking gestelde kanalen en consensus te bereiken over haalbare doelen met beperkte midde-

len. De toekomstvisie van de EU, waarbij de ERNs het geraamte zullen zijn voor de zorg voor zeldzame ziekten, is aantrekkelijk, niet alleen voor de patiënt.

Inzoomen op het expertisecentrum

We keren terug naar het expertisecentrum waar Eveline naar toe verwezen wordt [*stad*], in dit geval het Centrum voor Endocriene Tumoren Leiden, van het Leids Universitair Medisch Centrum. Het strategisch plan van het LUMC is duidelijk: ‘grensverleggend beter worden en versterking van de topreferente functie’. ‘Value based health care (VBHC)’ of waarde gedreven zorg is de leidraad voor de inrichting van zorgorganisatie. Deze waardevermeerdering volgens het VBHC principe van Michael Porter, een gezondheidseconoom uit Boston, betekent dat de patiënt er vanuit eigen perspectief beter van wordt, tegen maatschappelijk te verantwoorden kosten (23).

10 Grenzen verleggen begint bij jezelf ofwel bij het eigen centrum.

Een gewetensvraag: wanneer voelt de patiënt zich meer dan beter? Hoe creëer je de maximale waarde voor de patiënt, tegen optimale kosten en inspanning? Is dat voor Eveline het verwijderen van haar hypofysetumor? Het aanvullen van bijnierhormoon? Herstel van haar verminkte kaaklijn door een kaakchirurg? Werkhervatting door een fysiotherapeutische behandeling?

Binnen het expertisecentrum zijn patiëntenzorg, onderzoek, onderwijs en opleiding onlosmakelijk met elkaar verbonden. Hoe gaat dat in zijn werk?

Er wordt eerst een zorgpad gemaakt rondom een medische conditie.

In dit voorbeeld is dat het zorgpad ‘hypofysetumoren’, met als interventie transsfenoidale operatie.

Alle schakels [*vogels*] van het pad dat de patient doorloopt, hulpverleners, onderzoeken, worden in kaart gebracht: wat is een logische volgorde, welke professional levert welke zorg? In periodieke overleggen wordt besproken op welke punten zorg

efficiënter kan, waar knelpunten zitten en met welke capaciteit rekening gehouden moet worden. Er werd bijvoorbeeld een verpleegkundig casemanager aan het team toegevoegd, om het hele traject te begeleiden en aanspreekpunt te zijn voor de patiënt. Voor het evalueren van een zorgpad zijn uitkomstmetingen nodig, en inzicht in de kosten. Dit is voor zeldzame ziekten een onontgonnen gebied.

Het meten van uitkomsten is überhaupt niet eenvoudig: het uitgangspunt is een in de praktijk haalbare combinatie van klinisch relevante parameters, patiënt-gerapporteerde parameters, zogenaamde PROMS, en informatie over de verwachting van een patiënt, PREMS.

Voor veelvoorkomende ziekten zijn er internationale organisaties als ICHOM (24), een internationaal consortium voor uitkomstmetingen in de zorg. Uitkomstsets worden ontwikkeld door patiëntenvertegenwoordigers en professionals.

Voor zeldzame ziekten bestaan deze sets vaak nog niet. Een bijkomend probleem is dat bij endocriene aandoeningen met goede levensverwachting de betekenis van harde eindpunten als mortaliteit, ziektevrije progressie, of cardiovasculaire events beperkt zijn en dus zijn andere betekenisvolle parameters gezocht worden.

Volgens het VBHC principe worden drie hiërarchische lagen of tiers onderscheiden:

- 1) de mate van herstel,
- 2) het proces van herstel en duurzaamheid van gezondheid,
- 3) herstel en beloop van recidieven.

Voor elke tier dienen de meest relevante uitkomsten gemeten te worden.

U zult begrijpen dat het principe van waardegedreven zorg valt of staat met goede ICT.

Het project ‘Registratie aan de bron’ maakt het mogelijk dat data die in de spreekkamer worden ingevuld, gebruikt kunnen worden voor zorgevaluatie, bijvoorbeeld via een dashboard voor teambesprekingen. De patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven metingen dienen daarnaast gebruikt te kunnen worden voor zorg en voor evaluatie van zorg.

Dit betekent overigens ook een aanpassing van het zorgproces, want interpreteren en aandacht geven aan de uitkomsten van een vragenlijst kost tijd van een professional.

Gebruik van zorgdata is niet alleen nodig binnenshuis voor zorg, evaluatie van een zorgpad, maar ook buitenshuis, voor nationale registraties en voor rapportage aan de ERNs.

Voor hypofyseoperaties is er sinds 2011 een nationale kwaliteitsregistratie QRNS (Quality Registry NeuroSurgery) (25). Het aantal operaties per centrum is nu al inzichtelijk via een openbare website. De uitkomsten van operaties worden ook verzameld en zijn beschikbaar als spiegelinformatie voor de beroepsgroep. In een nieuw project zal de datakwaliteit door uniforme definities geoptimaliseerd worden.

Een actueel aandachtspunt is het verkrijgen van toestemming of instemming van patiënten voor kwaliteitsregistraties. Sinds 1 mei 2018 en de komst van de AVG zijn hiervoor nieuwe procedures opgesteld.

Om toekomstig wetenschappelijk onderzoek voor zeldzame ziekten mogelijk te maken is er een biobank in het LUMC voor bloedmonsters, DNA en tumorweefsel, deze is gekoppeld aan het zorgpad. Patiënten geven hier apart toestemming voor.

Een VBHC zorgpad vraagt dus periodieke evaluatie en continue verbeteringen. Deze kunnen logistiek zijn, of inhoudelijk, pragmatisch van aard of naar aanleiding van een gedegen wetenschappelijke evaluatie (hierover later meer). Een voorbeeld is het inlassen van een wekelijkse kwaliteitsbespreking; een multidisciplinaire logistieke en inhoudelijke bespreking van 30 minuten met medisch secretaresse en hoogleraar. We bespreken details over afgeronde en komende operaties, inclusief successen, leerpunten, complicaties, planning en knelpunten.

Onderzoeksperspectief

Onderzoek is onlosmakelijk met het expertisecentrum verbonden. Laten we een kijkje in de keuken nemen.

De volgende projecten kunnen gezien worden als innovaties in patiëntenzorg, waarbij wij de missie hebben zorg te evalueren en

te publiceren, en de werkwijze te delen met collega's. De missie sluit heel duidelijk aan bij VBHC principes.

Stel, Eveline heeft 6 maanden na de operatie – met inmiddels prachtig normale hormoonspiegels- klachten van vermoeidheid en somberheid. Zij weet niet goed hoe zij vooruit moet in het dagelijks leven. Is dit te verwachten? Wat kunnen we eraan doen?

Kwaliteitsregistratie:

(Samen met Dr. Wouter van Furth, Prof. Wilco Peul, Prof. Thea Vliet Vlieland en anderen)

Voor goede kwaliteitsregistratie zijn naast klinische uitkomsten, patiënt-gerapporteerde uitkomsten nodig. Wat is een goede, volledige, maar niet te uitgebreide set? Door herhaalde metingen bij patiënten krijgen we een genuanceerd beeld over het patiëntenperspectief rondom hypofysetumoroperaties. Er blijken grote verschillen te zijn tussen functionerende en niet functionerende tumoren.

Met een aantal jaar ervaring wordt een steeds betere set ontwikkeld.

De meest voorkomende complicaties na operatie zijn tijdelijke diabetes insipidus, postoperatieve hyponatriemie en bijnierinsufficiëntie. De definitie van deze tijdelijke complicatie is niet uniform en dit leidt tot grote variatie. Binnen ons centrum zijn we bezig nieuwe zorgprotocollen voor deze complicatie te evalueren, met als doel: uniform postoperatief beleid, voorkomen heropnames en duidelijker diagnose/complicatieregistratie.

Verkorten opnameduur:

(Samen met Dr. Wouter van Furth, Prof. Wilco Peul, Prof. Alberto Pereira, Prof. Thea Vliet Vlieland en anderen)

Kunnen patiënten na een hypofyse operatie eerder naar huis? In dit gecombineerde project van de neurochirurgie en de endocrinologie is een protocol ontworpen waarbij laagrisico patiënten na 2 a 3 dagen in plaats van de gebruikelijke 4 a 5 dagen naar huis gaan, onder de voorwaarde dat zij dagelijks contact hebben met een case manager. Via E-health wordt de

patiënt betrokken bij zijn eigen behandeling, met het doel dat de patiënt zo snel mogelijk de regie over zijn leven terugkrijgt. Als de resultaten goed blijken te zijn, zal het protocol gedeeld worden met andere expertisecentra.

Optimaliseren van radiologische beeldvorming voor maximaal chirurgisch succes.

(Samen met Dr. Lenka Pereira Arias, Dr. Wouter van Furth, Prof. Mark Gurnell en D. Richard Mannion (Cambridge, UK) en anderen.)

In nauwe samenwerking met de universiteit van Cambridge hebben we een innovatieve beeldvorming naar Nederland gehaald: de 11C methionine PET-CT gecombineerd met MRI en geavanceerde software voor optimale fusie (26).

We hebben recent een pilotproject gedaan met enkele succesvolle heroperaties van patiënten met persisterende ziekte van Cushing en op reguliere beeldvorming onduidelijke tumoren. Dankzij de beeldvorming bleek selectieve adenomectomie toch mogelijk, waardoor patiënten geen hypofyseuitval ontwikkelden.

Ook enkele langdurige met somatostatine behandelde acromegalie patiënten bleken dankzij deze scan een operabele rest te hebben en zijn sindsdien in remissie en medicatievrij.

In een gemeenschappelijk protocol zal zorgvuldig de meerwaarde van deze nieuwe techniek in handen van ons multidisciplinair team worden geëvalueerd. Inmiddels hebben we een maandelijks team overleg met Cambridge om potentiële patiënten te bespreken.

Het biopsychosociale model, ziekte specifieke PROMs vragenlijsten en aanbieden van zelfmanagement programma's

(Samen met Prof. Ad Kaptein, Prof. Alberto Pereira, Dr. Noelle Kamminga, Dr. Cornelia Andela, afdeling maatschappelijk werk en anderen)

Om te begrijpen waarom patiënten na behandeling van een hypofyse-aandoening een verminderde kwaliteit van leven hebben, hebben we uitgebreid onderzoek gedaan naar factoren die invloed hebben. Hiervoor hebben we het BioPsychoSociale model van Wilson en Cleary gebruikt. Dit gaat ervan uit dat

biologische, psychologische en sociale factoren allemaal invloed hebben op kwaliteit van leven. Het gaat dus niet alleen over afwijkende hormoongehalten of co-morbiditeit. Ook niet alleen over lichamelijke beperkingen door een aandoening. Stemming, persoonlijkheid, de perceptie van ziekte en sociale factoren als steunsysteem en werk dragen allemaal bij.

Vervolgens hebben we samen met patiënten, eerst via focusgroep onderzoek en later ontwikkeling en validatie van een vragenlijst, hebben wij de Leidse Bother and Need Questionnaire (LBNQ-P) (27) voor hypofyse patiënten ontwikkeld. Patiënten kunnen aangeven of zij klachten hebben en of zij behoefte hebben aan aandacht. Deze lijst is inmiddels ingebouwd in ons elektronisch patiëntendossier en wordt gebruikt in de spreekkamer. De lijst wordt vertaald in diverse talen in samenwerking met buitenlandse specialisten.

Het patiënt-educatieprogramma ofwel PEP, ontwikkeld door Noelle Kamminga, werd in het LUMC aangepast voor hypofyse patiënten. Dit is een groepsprogramma met acht sessies, ook voor partners, waarbij het zelfmanagement centraal staat. 'Begrijpen van de aandoening', 'Hoe voel ik mij' (zelfevaluatie), 'Wat kan ik doen' (stress management) en 'Hoe doe ik dat' (sociale competentie en ondersteuning), zijn elementen van dit programma (28). We hebben in samenwerking met het Radboud UMC in Nijmegen een gerandomiseerde studie gedaan naar de effectiviteit van PEP. Inmiddels wordt het programma voor hypofysepatiënten aangeboden in drie UMCs.

Wat is de beste behandeling voor een prolactinoom?

(samen met Dr. Wouter Van Furth, Dr. Elske Van den Akker, Prof. Alberto Pereira, Prof. Olaf Dekkers, Prof. Saskia LeCessie, de patientenvereniging en anderen)

Het prolactinoom is een van de meest voorkomende hypofysetumoren. Deze prolactine producerende tumor kan voorkomen in verschillende soorten en maten, van niet te herkennen op een MRI scan, tot zogenaamd gigantische tumoren (giant tumoren) en leiden tot melkvloed en onvruchtbaarheid. Op dit moment is de voorkeursbehandeling medicamenteus. Een dopamine agonist is meestal heel effectief om het prolactine te normaliseren en de tumor te verkleinen. Soms zijn tumoren

resistent en zijn patiënten intolerant voor medicatie. Dan kan er geopereerd worden (29).

In een nieuw pragmatisch studiedesign, een zogenaamde cohort multiple RCT, wordt de plaats van chirurgie onderzocht. Het belangrijkste eindpunt is kwaliteit van leven. Naast de gerandomiseerde studie wordt er ook een nationaal cohort gebouwd om de kwaliteit van leven en het beloop van de ziekte van de gemiddelde patiënt met prolactinoom te evalueren. Deze studie wordt gesubsidieerd door ZonMW. Het is innovatief omdat het patiëntperspectief centraal staat. Het is anderzijds controversieel omdat twee heel verschillende behandelingen vergeleken worden. Wat is te verkiezen in de ogen van een patiënt: chronische milde bijwerkingen van medicatie of een hele kleine kans op hypofyseschade en een te verwaarlozen kans op een ernstige complicatie, zoals een bloeding door operatie? Een dilemma.

De volgende projecten kunnen gezien worden als pathofysiologisch onderzoek waarbij endocriene ziekten of hormoonoverschot-syndromen model staan voor impact van hormoon op verschillende orgaansystemen.

Stel, Eveline heeft 6 jaar na de geslaagde operatie opnieuw last van haar knie. Hij is versleten, maar gek genoeg is het kraakbeen nog opvallend dik. Hoe komt dit? Hebben patiënten hier vaker last van? Wat moeten we hieraan doen?

Arthropathie door acromegalie

(samen met Prof. Margreet Kloppenburg, Prof. Ingrid Meulenbelt, Dr. Herman Kroon, Dr. Yolande Ramos en anderen)
Gewrichtsschade is de meest invaliderende co-morbiditeit na behandeling van acromegalie. In het Leids cohort acromegalie patiënten hebben wij het voorkomen van radiologische en klinische gewrichtsziekte vergeleken met artrose patiënten. In vervolgonderzoek hebben wij met MRI onderzoek van de knie een beter beeld gekregen van de pathofysiologie, namelijk een permanente verandering van kraakbeen. Daarnaast hebben wij vastgesteld dat genen in het groeihormoon/ IGF-I pad en IGF-I

concentraties een rolletje spelen in de complexe pathofysiologie van primaire artrose.

Subtiele sluimerende groeihormoonoveractiviteit lijkt bij uitstek slecht voor gewrichten: dit is dus een aanwijzing dat er bij acromegalie gestreefd moet worden naar zo goed mogelijke controle van de groeihormoonspiegel.

Op vroeg-volwassen leeftijd reageert kraakbeen anders dan op oudere leeftijd: het wordt duidelijk dikker of hypertrofischer. Dergelijke hypothesen dat manifestaties van een ziekte en wellicht ook late schade niet alleen door duur van de ziekte komt, maar ook door leeftijd waarop de ziekte is ontstaan, zijn intrigerend en mogelijk belangrijk voor behandeling. Translationeel onderzoek op weefselkweken is echter nodig om dergelijke vraagstellingen uit te werken.

Consequenties van een gestoord dag- en nachtritme (na hypofysetumoren)

(samen met Prof. Joke Meijer, Prof. Patrick Rensen, Prof. Onno Meijer, Prof. Alberto Pereira, Prof. Ko Willems van Dijk, Dr. Sander Kooijman, Dr. Raymond Noordam, Dr. Diana Van Heemst en anderen)

De hypothalamus die boven de hypofyse is gelegen, bevat de centrale biologische klok. Patiënten met grote hypofysetumoren hebben vaak een gestoord slaappatroon. Wij hebben de hypothalamus functie, door middel van ritmes van temperatuur, slaap, activiteit, bloeddruk, hartritme en metabolisme onderzocht. Er zijn heterogene patronen, verdacht voor enige schade. Dit kan bijvoorbeeld de obesitas in deze patiënten verklaren. Ook bij gezonde controlepersonen en bij translationele modellen, hebben wij een succesvolle onderzoekslijn op het gebied van slaap en dag- en nachtritme. Variaties in het daglicht beïnvloeden bijvoorbeeld de activiteit van bruin vet. Het is belangrijk te beseffen hoezeer het lichaam gebaat is bij gezonde slaap en een gezond bioritme. Niet voor niets is de Nobelprijs voor de fysiologie van 2017 naar de ontdekkers van de klokgenen gegaan (30).

Het is nodig ons te realiseren hoe relatief een enkele meting kan zijn en hoe groot de dag- en nachtvariatie kan zijn binnen een gezond individu. Hoe bepaal je het optimale tijdstip voor

een experiment? Ook zal de werking van een medicament verschillen afhankelijk van het moment van inname. Het belang van non-invasieve continue maten voor onderzoek is groot. Een hypothese is dat suppletie van bijnierhormoon gebaat is bij een fysiologische toediening met een beter dag en nacht profiel (31). Dit sluit weer aan bij het onderzoek in ons zorgpad en de missie die we hebben optimale waarde voor patiënten te creëren. Dat gaan we onderzoeken en evalueren met een nieuwe ambulante methode, microdialyse, en E-health tools.

Functionele MRI en cognitief onderzoek

(Prof. Nic van der Wee, Prof. Alberto Pereira, Dr. Cornelia Andela, Prof. Huub Middelkoop, Prof. Roos van der Mast, en anderen)

Leiden heeft met innovatieve functionele beeldvorming vastgesteld dat er late hersenschade bestaat na behandeling voor de ziekte van Cushing, een ziekte met overmaat aan cortisol. Deze komen overeen met subtiele afwijkingen in het cognitief functioneren. Het betreffen zowel structurele afwijkingen aan grijze en witte stof als functionele afwijkingen. Naar aanleiding van deze onderzoeken zijn er diverse vervolgvragen: hoe zit dit bij andere hormonen en wat zijn de consequenties voor het functioneren van patiënten?

Vergezicht 7 Klinisch onderzoek is heel belangrijk voor patiënten. De regelgeving voor onderzoek wordt steeds strenger, de eisen ten aanzien van scheiding van patientenzorg en onderzoek ook. Tegelijk worden de financieringsmogelijkheden voor onderzoek steeds beperkter. Optimaal bewijs wordt geleverd door gerandomiseerde studies, maar deze duren jaren en zijn kostbaar, en hebben een selectiebias omdat niet iedereen mee kan doen. Hoewel de VBHC zorgpaden geschikt zijn voor periodieke evaluatie van prospectieve data, is er nog geen consensus over de manier solide wetenschappelijk bewijs verkregen kan worden.

Onderwijs en opleidingsperspectief

Scholing in zeldzame ziekten kent een aantal bijzondere uitdagingen.

Tijdens de studie geneeskunde wordt de endocrinologie in het eerste jaar en het derde jaar onderwezen. Volgens het raamplan 2009 zijn endocriene syndromen vreemde eenden [vogel] in de differentiaal diagnose van de vraagstukken rondom gezondheid en ziekte. Samen met andere vakken waar patroonherkenning centraal staat – zoals dermatologie, oogheelkunde, sociale geneeskunde en ethiek en recht - heeft de endocrinologie in het vak 'Vraagstukken Kijken Denken en Doen' een thuisbasis gekregen.

Endocrinologie leer je tegenwoordig op de polikliniek, immers klinische opnames zijn ten opzichte van vroeger geminimaliseerd. Voor de opleiding tot internist dient er in een polistage een zeker aanbod aan endocriene polipatiënten te zijn, en is de AIOS zich hopelijk bewust van de kans dat zij bij een patient met 'moehaid' of 'buikpijn' en nog een aantal andere klachten, de eerste mogen zijn die aan die zeldzame endocriene ziekte denkt. De opleiding tot endocrinoloog is 2 jaar, met wisselende stages. Omdat het beloop van endocriene aandoeningen nogal verschillend kan zijn, het effect van verandering in hormoonstatus tijd kost, is ervaring met chronische begeleiding van patienten om eigen beleid te evalueren zeer belangrijk.

Een paar woorden over postacademisch onderwijs bij zeldzame ziekten. Er bestaat reeds een groot aanbod aan nascholingen van professionele organisaties, deze zijn meestal monodisciplinair. Voor nascholing op het scherpst van de snede, is multidisciplinaire nascholing gewenst. Ons expertisecentrum organiseert – samen met bevriende collega's uit Cambridge, Napels, Birmingham, Boston en Oslo - voor het derde jaar op rij CAPITAL een multidisciplinaire internationale nascholing, waarbij controversiële, vooral niet gepubliceerde klinische vraagstukken aan de orde komen. Commissie Boerhaave is geïnteresseerd in het aanbieden van dergelijke nascholingen. Onze eerste ervaring is dat het vinden van de juiste deelnemers aan een dergelijke kleinschalige interactieve cursus moeilijk is. Inbedding van onderwijs in de ERN en in de verschillende professionele organisaties kan hierbij helpen.

Vergezicht 8

Cursussen in zeldzame ziekten en kennisuitwisseling tussen experts is belangrijk, maar het vergt nadere bezinning hoe kosteneffectieve scholing kan worden aangeboden aan de juiste doelgroep. En hoe de rol van sponsors en fondsen hierbij kan helpen. Als een kleinschalige meeting met experts kan een best practice document of online lecture-materiaal opleveren voor de ERN, een win-win situatie.

Overzicht

Deze rede gaat over de reis van een patiënt, Eveline, die de rest van haar leven zal duren.

Over de zoektocht naar haar diagnose, haar behandeltraject en de nare lange termijn gevolgen en de onduidelijkheden naar factoren die de prognose beïnvloeden.

Over de hoop dat zorguitkomsten voor de patiënt substantieel verbeteren als naast bloedsuikerslagen ook patiënt-gerapporteerde uitkomsten bij die behandeling worden betrokken.

Over de kans om als patiëntvertegenwoordiger een bijdrage te leveren aan de zorg van de toekomst door participatie in netwerken.

Deze rede gaat over de dagelijkse reis van een hormoon in het lichaam.

Over het grote verschil in impact tussen een dag en nachtripje en het effect van de biologische klok.

Over de meerwaarde van pulsatiele afgifte en dus het belang van continue non-invasieve maten om effecten te meten.

Over dat tijdelijk teveel hormoon leidt tot permanente restverschijnselen en waarom onderzoek nodig is om te begrijpen hoe deze complexe processen in de tijd werken, omdat het uitmaakt voor patiënten en de maatschappij.

Deze rede gaat ook over hoe je als multidisciplinair team kan samenwerken, hoe je een zorgpad kan bouwen en hoe je vervolgens uitkomsten kan meten. Het klinkt logisch en eenvoudig, maar voordat het een perfect geoliede machine is en wanneer periodieke evaluaties wetenschappelijk verantwoord

bewijs leveren en hoe dat gedeeld kan worden in de regio en via internationale kanalen, dat is nog een enorme uitdaging.

De rede gaat ook over de infrastructuur en de toekomstige zorg voor zeldzame ziekten.

Het nieuwe concept van ERNs waar het LUMC als coördinator van Endo-ERN een bijdrage aan mag leveren.

Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen. Het is een extra eer een Westerdijk stimulerings subsidie te hebben mogen ontvangen.

Vleugels uitslaan lukt niet zomaar. Talloze vlieguren. Cruciale rolmodellen. Mentoren die je de weg wijzen. Waardering en inspiratie. Zwoegen. Humor. Een hecht team. Noodzakelijke bagage. Soms wat mazzel. Een mooie bestemming. Een warm nest. Aan het eind van mijn rede wil ik iedereen die mij heeft gesteund bij mijn carrière en met wie ik samenwerk, bedanken. Teveel om allemaal persoonlijk te noemen.

In vogelvlucht wil ik een aantal sleutelfiguren speciaal bedanken:

Hooggeleerde Rabelink en Pereira, als afdelingshoofd en sectiehoofd hebben mij de laatste jaren vrijheid gegeven mij in te zetten voor innovaties in onderzoek, patiëntenzorg en onderwijs. De prettige samenwerking in het begeleiden van promovendi en zorg is zichtbaar in het succes van de groep.

Zeergeleerde Roelfsema was de eerste die mij liet kennis maken met de patiënt met hypofyseandoening. Hij legde de basis van de Leidse zeldzame ziekte registratie avant la lettre, met pen en papier. Het is een enorm voorrecht geweest mee te mogen werken aan het in kaart brengen van de korte, lange termijn resultaten, inclusief de kwaliteit van leven.

Hooggeleerde Romijn heeft mij als promotor en mentor gestimuleerd persoonsgebonden beurzen aan te vragen. Dankzij de verworven subsidies, met innovatieve ideeën, en kritische suggesties om manuscripten aan te scherpen – met altijd een vrolijke noot en ongekennde belastbaarheid - heeft hij het fundament voor mijn wetenschappelijke carrière gelegd.

Hooggeleerde Meinders, Smit en zeergeleerde Geelhoed, hebben mijn opleiding als internist-endocrinoloog vormgegeven, samen met hun collega internisten.

Collega's, promovendi, secretaresses, studenten, Endo-ERN partners en hypofyseleden dank ik voor de fijne samenwerking. Wat ben ik enorm trots wat we de laatste jaren met elkaar hebben neergezet. Ik hoop dat ik onze inspanningen vandaag goed vertaald heb.

16 Patiënten, dank ik voor de medewerking en prettige samenwerking in onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg. We kunnen nog heel veel van jullie leren door te luisteren in de spreekkamer en jullie ideeën te betrekken in het netwerk.

Familie is het aller-uniekste netwerk. *Lieve Papa en Mama, Johan, Marieke, Willemijn, en Karel, Hans en Tine(†) en Erna.* Laten we dat nooit vergeten!

Referenties:

(verwijzingen naar internet pagina's zijn verkregen op 8 januari 2019)

1. Website Europese Referentie Netwerken: https://ec.europa.eu/health/ern_nl
2. Biermasz NR, Dekkers OM, Voormolen J, de Keizer RJ, Neelis KJ, Wiggers-de Bruïne FT, Smit JW, Arias AM, Romijn JA. [Transspheoidal resection of pituitary adenomas: long-term results from the Leiden University Medical Center]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008 Nov 22;152(47):2565-70.
3. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017 Oct;20(5):489-498.
4. van den Berg R, Kooijman S, Noordam R, Ramkisoensing A, Abreu-Vieira G, Tambyrajah LL, Dijk W, Ruppert P, Mol IM, Kramar B, Caputo R, Puig LS, de Ruiter EM, Kroon J, Hoekstra M, van der Sluis RJ, Meijer OC, Willems van Dijk K, van Kerkhof LWM, Christodoulides C, Karpe F, Gerhart-Hines Z, Kersten S, Meijer JH, Coomans CP, van Heemst D, Biermasz NR, Rensen PCN. A Diurnal Rhythm in Brown Adipose Tissue Causes Rapid Clearance and Combustion of Plasma Lipids at Wakening. *Cell Rep.* 2018 Mar 27;22(13):3521-3533.
5. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lamers GJ, van Kralingen KW, Corssmit EP, Romijn JA. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2963-8.
6. Gezondheidsraadadvies over nachtwerk: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/10/24/gezondheidsrisicos-door-nachtwerk>
7. Informatie over Hormoonontregelaars van de EU: https://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/process_nl
8. Informatie over Endocrine Disruptors van de Endocrine Society: <https://www.endocrine.org/topics/edc/introduction-to-edcs>
9. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):G1-G34.
10. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018 Mar 15;124(6):1111-1121.
11. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N, Bonomi M, Ballieux BE, Turgeon MO, Bernard DJ, Fliers E, van Trosenburg AS, Losekoot M, Persani L, Wit JM, Biermasz NR, Pereira AM, Oostdijk W; IGSF1 Clinical Care Group. IGSF1 Deficiency: Lessons From an Extensive Case Series and Recommendations for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1627-36. doi: 10.1210/jc.2015-3880. Epub 2016 Feb 3. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun 1;102(6):2125.
12. Informatie over thyroxine: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2017/04/20/uitkomst-onderzoek-thyroxine-duotab>
13. Website met informatie over ERNs: https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/overview_nl
14. Website franse netwerk voor zeldzame ziekten: <http://www.firendo.fr/en/firendo-rare-disease-network/rare-disease-networks-what-for/>
15. EU directive over zeldzame ziekten: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:en:PDF>
16. Nationaal plan zeldzame ziekten: <https://www.nfu.nl/img/pdf/nationaal-plan-zeldzame-ziekten.pdf>
17. Slotadvies/ afstemmingsoverleg zeldzame ziekten: <https://publicaties.zonmw.nl/slotadvies-afstemmingsoverleg-zeldzame-ziekten/>

18. Website NFU over zeldzame ziekten: <https://www.nfu.nl/patientenzorg/complexezorg/zeldzame-ziekten>
19. Website Orphanet: <http://www.orphanet.nl/national/NL-NL/index/homepage/>
20. Website Endo-Ern: <https://endo-ern.eu/>
21. Website EuRReca: <https://eurreca.net/>
22. Kwaliteitsdocument Niet Functionerende Hypofyseadenomen van NVE en Nederlandse Hypofysecstichting: <http://www.zorgstandaarden.net/zza/media/zorgstandaard/20150925-001/files/assets/common/downloads/publication.pdf>
23. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2477-81.
24. Website ICHOM: <https://www.ichom.org/>
25. Website QRNS: <http://www.qrns.nl/>
26. Koulouri O, Kandasamy N, Hoole AC, Gillett D, Heard S, Powlson AS, O'Donovan DG, Annamalai AK, Simpson HL, Akker SA, Aylwin SJ, Brooke A, Buch H, Levy MJ, Martin N, Morris D, Parkinson C, Tysome JR, Santarius T, Donnelly N, Buscombe J, Boros I, Smith R, Aigbirhio F, Antoun NM, Burnet NG, Cheow H, Mannion RJ, Pickard JD, Gurnell M. Successful treatment of residual pituitary adenoma in persistent acromegaly following localisation by 11C-methionine PET co-registered with MRI. *Eur J Endocrinol.* 2016 Nov;175(5):485-498.
27. Andela CD, Scharloo M, Ramondt S, Tiemensma J, Husson O, Llahana S, Pereira AM, Kaptein AA, Kamminga NG, Biermasz NR. The development and validation of the Leiden Bother and Needs Questionnaire for patients with pituitary disease: the LBNQ-Pituitary. *Pituitary.* 2016 Jun;19(3):293-302.
28. Andela CD, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NMML, Pronk MC, Tiemensma J, Hermus AR, Kaptein AA, Pereira AM, Kamminga NGA, Biermasz NR. Enhanced self-efficacy after a self-management programme in pituitary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul;177(1):59-72. doi: 10.1530/EJE-16-1015.
29. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK, Karavitaki N. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol.* 2016 Sep;175(3):R89-96.
30. Website Nobelprize: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>
31. Kalafatakis K, Russell GM, Harmer CJ, Munafo MR, Marchant N, Wilson A, Brooks JC, Durant C, Thakrar J, Murphy P, Thai NJ, Lightman SL. Ultradian rhythmicity of plasma cortisol is necessary for normal emotional and cognitive responses in man. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Apr 24;115(17):E4091-E4100.

PROF. DR. N. R. BIERMASZ



- 2018-nu Hoogleraar interne geneeskunde, in het bijzonder in het bijzonder topreferente en multidisciplinaire aspecten van hypofysaire aandoeningen
- 2014-2018 Senior Medisch Specialist, afdeling Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2009-2014 Medisch Specialist, afdeling Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2005 Promotie, Acromegalie. The Leiden Studies: treatment and follow-up
- 2001-2009 Opleiding interne geneeskunde, aandachtsgebied endocrinologie, Universiteit Leiden
- 1999-2001 Promotieonderzoek
- 1992-1999 Geneeskunde, Universiteit Leiden
- 1987-1992 Praedinius Gymnasium, Groningen
- 1986-1987 Gymnasium Haganum Den Haag



Universiteit
Leiden