



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Clinical consequences of endogenous and exogenous glucocorticoid excess**

Broersen, L.H.A.

### **Citation**

Broersen, L. H. A. (2019, October 1). *Clinical consequences of endogenous and exogenous glucocorticoid excess*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/78950>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/78950>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/78950> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Broersen, L.H.A.

**Title:** Clinical consequences of endogenous and exogenous glucocorticoid excess

**Issue Date:** 2019-10-01

# Chapter 11

Discussie en samenvatting



## Introductie

Hypercortisolisme veroorzaakt veel en mogelijk ernstige complicaties, die in de klinische praktijk vaak onderschat en slecht herkend worden (1-3). Er zijn twee belangrijke oorzaken voor hypercortisolisme. Ten eerste, exogeen hypercortisolisme door gebruik van glucocorticoïden, met een hoge prevalentie doordat ongeveer 1% van de bevolking glucocorticoïden gebruikt (4, 5). Ten tweede, het endogene syndroom van Cushing, een zeldzame aandoening met een hoge ziektelast door de verhoogde risico's op morbiditeit en mortaliteit (2, 3, 6). Om onze kennis over de effecten van endogeen hypercortisolisme te vergroten zijn grootschalige studies nodig, want monocentrische cohortstudies hebben vaak onvoldoende bewijskracht door de kleine patiëntenpopulatie. In dit proefschrift presenteren wij enkele meta-analyses, een cohortstudie op bevolkingsniveau uit Denemarken en gecombineerde data van twee cohortstudies van tertiaire referentiecentra uit Leiden en Berlijn.

## Deel I: Complicaties door gebruik van glucocorticoïden

Glucocorticoïden worden veelvuldig gebruikt voor de behandeling van patiënten met een inflammatoire ziekte, maligniteit of orgaantransplantatie om een inflammatoire respons te onderdrukken, ondanks de bekende hoeveelheid complicaties en bijwerkingen (5, 7). In **Hoofdstuk 2**, **Hoofdstuk 3** en **Appendix I** van dit proefschrift worden potentiële complicaties van exogeen hypercortisolisme als gevolg van glucocorticoïdgebruik besproken.

Gebruik van glucocorticoïden onderdrukt de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as en is de meest voorkomende oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie. Bijnierschorsinsufficiëntie is een ernstige en potentieel levensbedreigende situatie (8). In **Hoofdstuk 2** en **Appendix I** bestudeerden wij de proportie patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie na gebruik van glucocorticoïden in een systematische review. De resultaten zijn gestratificeerd per toedieningsvorm, onderliggende ziekte, behandelduur en behandeldosis, om patiënten te identificeren met een verhoogd risico op bijnierschorsinsufficiëntie. Wij includeerden 74 artikelen uit de literatuur in deze meta-analyse met in totaal 3.753 patiënten. Het percentage patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie varieerde per toedieningsvorm van 4,2% bij nasale toediening tot 52,2% bij intra-artculaire toediening. Er was geen toedieningsvorm, behandelduur, behandeldosis of onderliggende ziekte waarvoor bijnierschorsinsufficiëntie met zekerheid uitgesloten kon worden. Het laagste risico op bijnierschorsinsufficiëntie (1,4%) hadden patiënten die glucocorticoïden gedurende korte termijn gebruikten en het hoogste risico (60,0%) patiënten met hematologische

maligniteiten. In de klinische praktijk zouden zowel patiënten als artsen geïnformeerd moeten worden over de risico's en symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie ten gevolge van glucocorticoïdgebruik. De drempel om gebruikers van glucocorticoïden te testen op bijnierschorsinsufficiëntie zou laag moeten zijn. Echter, hoe te testen op bijnierschorsinsufficiëntie in een populatie glucocorticoïdgebruikers, en wanneer verbetering te verwachten is, blijft lastig, vooral als de dosis glucocorticoïden verlaagd is zonder volledig te stoppen. Het belang van testen op bijnierschorsinsufficiëntie en de noodzaak van behandeling, ondanks imperfecte tests, wordt verder bediscussieerd in **Appendix II**.

Om een potentieel verhoogd mortaliteitsrisico op te sporen bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken ten opzichte van niet-gebruikers, moeten patiënten met dezelfde ziekte bestudeerd worden om een effect van de onderliggende ziekte zelf op mortaliteitsrisico te minimaliseren. **Hoofdstuk 3** beschrijft een cohortstudie op populatieniveau uit Denemarken (n=5.289.261), waarin mortaliteitsrisico voor patiënten met geperforeerde divertikelziekte vergeleken wordt tussen patiënten die glucocorticoïden gebruikten en niet-gebruikers. Deze studie bevatte 4.640 patiënten met geperforeerde divertikelziekte, van wie 19,3% glucocorticoïden gebruikten voor uiteenlopende onderliggende ziekten. Na correctie voor potentiële verstoringe variabelen bleek het mortaliteitsrisico verdubbeld voor patiënten die recent glucocorticoïden gebruikten. Het hoogste mortaliteitsrisico was 52,5% mortaliteit binnen een jaar voor patiënten die met glucocorticoïdgebruik begonnen in de laatste 90 dagen voor ziekenhuisopname. Om mogelijke verstoring van het effect door de indicatie voor glucocorticoïdgebruik te beoordelen hebben wij verschillende sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, waarbij we hoog-risico populaties hebben uitgesloten, bijvoorbeeld patiënten met maligniteiten. De resultaten van deze sensitiviteitsanalyses waren vergelijkbaar met de hoofdanalyse, wat suggereert dat verstoring van het effect door indicatie voor glucocorticoïdgebruik geen afdoende verklaring is voor mortaliteitsrisico bij patiënten met geperforeerde divertikelziekte. Daarom moet gebruik van glucocorticoïden beschouwd worden als een belangrijke risicofactor voor mortaliteit in de klinische praktijk bij patiënten met geperforeerde divertikelziekte.

Het was al bekend dat gebruik van glucocorticoïden leidt tot verschillende complicaties en bijwerkingen (1). Onze studies hebben informatie toegevoegd over complicaties van glucocorticoïdgebruik wat betreft bijnierschorsinsufficiëntie en risico op mortaliteit. Echter, het is een veelvoorkomend misverstand dat gebruik van glucocorticoïden in lage doseringen, of het gebruik van alleen inhalatieglucocorticoïden, geen risico's zou opleveren (9). Het risico op bijnierschorsinsufficiëntie overstijgt 50% bij lange-termijn gebruik (>1 jaar) van hoog gedoseerde glucocorticoïden, en is hoger bij gebruik van systemische dan inhalatieglucocorticoïden,

maar toch houden zelfs mensen met korte-termijn (<1 maand) gebruik van laag gedoseerde glucocorticoïden, of alleen inhalatieglucocorticoïden, risico op bijnierschorsinsufficiëntie. De verhoging van het mortaliteitsrisico bij patiënten met geperforeerde divertikelziekte is onafhankelijk van de gebruikte dosis glucocorticoïden. Het mortaliteitsrisico is tevens verhoogd bij patiënten met geperforeerde divertikelziekte die alleen inhalatieglucocorticoïden gebruiken, alhoewel minder uitgesproken. Gegeven het werkingsmechanisme van glucocorticoïden is het waarschijnlijk dat het verhoogde mortaliteitsrisico niet beperkt is tot patiënten met geperforeerde divertikelziekte.

Naast bijnierschorsinsufficiëntie en een verhoogd mortaliteitsrisico hebben patiënten die glucocorticoïden gebruiken risico op osteoporose en fractures, diabetes mellitus, cardiovasculaire ziekte, myopathie, cataract en glaucoom, neuropsychiatrische klachten en immuunsuppressie (10). Gezien deze risico's op ernstige bijwerkingen zouden alle patiënten die glucocorticoïden gebruiken adequaat gemonitord moeten worden, wat voor volwassenen inhoudt dat periodieke controles door een arts inclusief (lab)metingen (bijvoorbeeld lipiden en glucose) plaatsvinden, iedere 3-6 maanden in het eerste jaar en daarna jaarlijks (10). Op dit moment is er geen klinische richtlijn voor de evaluatie van mogelijke bijnierschorsinsufficiëntie na gebruik van glucocorticoïden en daardoor is er geen duidelijk advies over herstel van de HPA-as. In het algemeen moet screening op bijnierschorsinsufficiëntie ten minste 18-24 uur na de laatste dosis kortwerkende glucocorticoïden, zoals hydrocortison, plaatsvinden door het meten van het serumcortisol in de vroege ochtend en een adrenocorticotrop hormoon (ACTH) stimulatietest bij een serumcortisol tussen de 3 en 15 µg/dL (dit is 83-414 nmol/L) (11). Wij stellen voor in ieder geval de patiënten met specifieke symptomen na afbouw van de glucocorticoïden te screenen. Omdat herkenning van en screening op complicaties van glucocorticoïdgebruik op dit moment onvoldoende is in de klinische praktijk, zou gebruik van glucocorticoïden moeten worden geminimaliseerd indien klinisch haalbaar.

## Deel II: Behandeluitkomsten bij het syndroom van Cushing

In tegenstelling tot exogeen hypercortisolisme is endogeen hypercortisolisme extreem zeldzaam, met een incidentie van 1,2-2,4 per miljoen personen per jaar (12). De ziekte van Cushing, veroorzaakt door een hypofyseadenoom, en andere oorzaken van het endogene syndroom van Cushing, meestal veroorzaakt door een bijnieradenoom of een ectopische ACTH-producerende tumor, worden gekenmerkt door ernstig hypercortisolisme met verhoogde mortaliteit en morbiditeit indien onbehandeld (2, 3,

6). Daarom moeten deze patiënten zo snel mogelijk behandeld worden (13). **Hoofdstukken 4 tot 6** beschrijven de resultaten van onze studies over behandelopties voor de ziekte van Cushing en andere oorzaken van het endogene syndroom van Cushing.

De ziekte van Cushing is de meest voorkomende oorzaak van endogeen hypercortisolisme (12). Voor de ziekte van Cushing is transsfenoïdale selectieve adenomectomie de eerste keus behandeloptie (14). Voor deze chirurgische behandeling zijn twee technieken in gebruik: microscopie en endoscopie. Microscopische chirurgie is de oudere techniek, waarbij de neurochirurg een direct, driedimensionaal beeld van de hypofyse krijgt door te kijken door de microscoop (15). Endoscopische chirurgie is nieuwer en levert een beeld op dichterbij de hypofyse middels een camera aan het uiteinde van de endoscoop, waarbij echter het driedimensionale beeld verloren gaat. Met de endoscoop kan de hypofyse ook onder hoeken bekeken worden die met de microscoop onmogelijk zijn (16). In **Hoofdstuk 4** beschreven wij beide technieken in ons cohort patiënten uit het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) om potentiële verschillen te beoordelen wat betreft remissie, mortaliteit en korte- en lange-termijn complicaties. We includeerden 137 patiënten, van wie 87 microscopisch en 50 endoscopisch behandeld werden. We vonden geen duidelijk voordeel van een van beide technieken voor de behandeling van de ziekte van Cushing. Bij stratificatie van de resultaten naar tumorgrootte bleek dat patiënten met macroadenomen een lager risico op recidief hadden na microscopische chirurgie dan na endoscopische chirurgie. Echter, in theorie zou endoscopie betere resultaten moeten opleveren, vooral bij grote of invasieve tumoren, omdat de volledige tumor in beeld kan worden gebracht, wat met microscopie niet altijd mogelijk is. Mogelijk was in onze studie microscopische chirurgie een voordeel voor patiënten met macroadenomen door selectie, omdat patiënten met grote en invasieve tumoren mogelijk vaker naar ons centrum verwezen werden dan patiënten met niet-invasieve macroadenomen. Patiënten met grote en invasieve tumoren hebben een slechtere prognose ondanks behandeling en zij worden vaker endoscopisch behandeld dan patiënten met niet-invasieve en kleinere tumoren, wat kan leiden tot vertekende resultaten. Selectieve verwijzing van patiënten resulteerde in acht endoscopisch behandelde (50%) en vijf microscopisch behandelde (28%) patiënten met macroadenomen en invasie van de sinus cavernosus in ons cohort. Echter, het excluderen van deze patiënten in een sensitiviteitsanalyse veranderde de resultaten niet wezenlijk.

Om de resultaten van ons centrum te vergelijken met de resultaten gerapporteerd in de literatuur hebben we in **Hoofdstuk 5** een systematische review en meta-analyse uitgevoerd over hetzelfde onderwerp, microscopische versus endoscopische transsfenoïdale adenomectomie. We includeerden 97 artikelen met in totaal 6.695

patiënten, van wie 5.711 microscopisch en 984 endoscopisch behandeld waren. We vonden geen duidelijk verschil in remissie, recidief of mortaliteit. De meeste complicaties kwamen bij beide technieken ongeveer even vaak voor. Liquorlekkage kwam vaker voor na endoscopie, terwijl tijdelijke diabetes insipidus vaker voorkwam na microscopie. Als alleen naar patiënten met microadenomen gekeken werd, was er geen verschil tussen beide technieken wat betreft remissie of recidiefkans, conform de bevindingen van onze cohortstudie. Echter, als alleen naar patiënten met macroadenomen gekeken werd, vonden we een hoger percentage patiënten in remissie en een lagere recidiefkans na endoscopie dan na microscopie, wat tegenstrijdig is met de resultaten van onze cohortstudie. Het verschil in uitkomst tussen onze cohortstudie en systematische review benadrukt het belang van gestandaardiseerde uitkomstmaten, internationaal geaccepteerde definities en het combineren van data uit verschillende centra voordat aanbevelingen worden gedaan voor de klinische praktijk.

Doordat endoscopie nieuwer is, is er minder ervaring met deze techniek dan met microscopische chirurgie. Vooral in de eerste jaren na overstappen op endoscopie in een bepaald centrum kunnen slechtere resultaten geanticipeerd worden, die zullen verbeteren met een toename aan ervaring (17-20). Hier dient rekening mee gehouden te worden bij de interpretatie van vergelijkingen tussen beide technieken. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we deze potentiële leercurve in ons cohort door endoscopie in de vroegere jaren te vergelijken met navolgende jaren. We vonden echter geen leercurve voor endoscopische chirurgie, mogelijk door de kleine populatie en daardoor lage statistische bewijskracht. Voor de klinische praktijk suggereren de resultaten van **Hoofdstuk 5** dat endoscopische chirurgie de beste behandelmethode is voor patiënten met de ziekte van Cushing en een macroadenoom. Microscopie kan gebruikt worden als de neurochirurg hier een voorkeur voor heeft, maar dan moet overwogen worden patiënten met een macroadenoom te verwijzen naar een ander centrum gespecialiseerd in endoscopische chirurgie. In ons centrum zagen wij geen tijdelijke verslechtering van de resultaten gedurende de transitie naar endoscopische chirurgie, wat voor andere centra die deze overstap overwegen geruststellend kan zijn, alhoewel deze nieuwe methode per behandelcentrum geëvalueerd moet worden.

Alhoewel transsfenoïdale adenomectomie de eerste keus behandelmethode is voor patiënten met de ziekte van Cushing, zijn er andere methoden beschikbaar voor patiënten met een contra-indicatie voor transsfenoïdale chirurgie, persistente ziekte of recidief, en voor patiënten die chirurgie weigeren. Deze behandelopties zijn cortisolverlagende medicatie (steroïdgenese-remmers, glucocorticoïdreceptor-antagonisten, cabergoline en pasireotide), radiotherapie en bilaterale adrenalectomie, en deze kunnen ook gebruikt worden voor patiënten met het syndroom van



Cushing (13, 21). Bilaterale adrenalectomie leidt altijd tot volledige bijnierschorsinsufficiëntie, waardoor levenslange substitutietherapie met hydrocortison en fludrocortison nodig is (8). Een veelvoorkomende complicatie van radiotherapie is hypofyseuitval, waardoor hormoonsubstitutietherapie noodzakelijk is. Bovendien duurt het normaal gesproken enige maanden voordat de eerste gunstige effecten van radiotherapie bemerkt worden (13). Daarom worden zowel bilaterale adrenalectomie als radiotherapie niet aanbevolen als eerstelijns behandeloptie (13), en wordt behandeling met medicatie steeds vaker geïnitieerd. Om de effectiviteit van cortisolverlagende medicatie te schatten hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd in **Hoofdstuk 6**. We includeerden 35 artikelen met 1.520 patiënten met de ziekte of andere oorzaken van het endogene syndroom van Cushing, die zes verschillende soorten cortisolverlagende medicijnen gebruikten. Gemiddeld per studie werden de patiënten 2 weken tot 11,5 jaar gevolgd, met een meerendeel aan korte-termijn studies. Normalisatie van de cortisolsecretie varieerde van 35,7% (cabergoline) tot 81,8% (mitotane). Echter, medicijnen met een grotere effectiviteit wat betreft normalisatie van de cortisolsecretie leidden tot een hoger percentage patiënten met bijwerkingen en vice versa. Patiënten die meerdere medicijnen tegelijkertijd of achtereenvolgens gebruikten lieten vaker normalisatie van de cortisolsecretie zien (65,7%) dan patiënten die slechts één medicijn gebruikten (49,4%). Het percentage patiënten met de ziekte van Cushing met een genormaliseerd cortisol door cortisolverlagende medicatie is lager dan na eerstelijns transsfenoïdale chirurgie, maar is vergelijkbaar met het percentage patiënten in remissie na herhaalde transsfenoïdale chirurgie, zoals beschreven in **Hoofdstuk 5**. Dit suggereert dat medicatie een waardevol alternatief is voor transsfenoïdale chirurgie voor patiënten met een contra-indicatie voor chirurgie, persistente ziekte of recidief, en voor patiënten die chirurgie weigeren. Echter, lange-termijn effectiviteit en bijwerkingen zijn nog niet in detail onderzocht, inclusief de effecten op kwaliteit van leven. Dit is relevant voor deze patiënten, aangezien zij levenslang cortisolverlagende medicijnen nodig zullen hebben als deze behandelstrategie noodzakelijk geacht wordt.

Ook na de introductie van een nieuwe behandelmethode of medicijn moeten aannames over effectiviteit en bijwerkingen of complicaties bevestigd of weerlegd worden. Voor de ziekte van Cushing suggereert onze meta-analyse dat het verwachte voordeel van endoscopische chirurgie alleen bestaat voor macroadenomen, maar niet voor microadenomen. Tevens vonden wij dat medicamenteuze behandeling net zo effectief en veilig is als herhaalde transsfenoïdale chirurgie, wat de behandel mogelijkheden voor patiënten met de ziekte van Cushing uitbreidt. Echter, cortisolverlagende medicatie moet levenslang gebruikt worden en zal nooit de pulsatiele hormoonafgifte normaliseren, wat belangrijk kan zijn voor lange-termijn morbiditeit en kwaliteit van leven van deze patiënten. Kennis omtrent de optimale

behandelmethode en een breed aanbod aan effectieve behandelopties zijn essentieel in het verminderen van de hoge ziektelast van onbehandelde ziekte van Cushing en syndroom van Cushing. Om het gebruik van bestaande behandelmethoden in de klinische praktijk te optimaliseren kunnen toekomstige studies onderzoeken welk cortisolverlagend medicijn als eerst toegediend zou moeten worden en welke combinatie van medicijnen het meest effectief en veilig is in de behandeling van de ziekte en het syndroom van Cushing. Bovendien zijn patiëntenregisters die patiënten langdurig vervolgen nodig om de lange-termijn effectiviteit en veiligheid van cortisolverlagende medicijnen te onderzoeken, inclusief het effect op lange-termijn morbiditeit en kwaliteit van leven.

## Deel III: Klinische uitkomsten bij het syndroom van Cushing

De klinische consequenties van de ziekte en het syndroom van Cushing kunnen ernstig zijn, zowel voor als na behandeling, en het is vaak onbekend welke patiënten een hoger risico op specifieke morbiditeit hebben. **Hoofdstukken 7 tot 9** beschrijven een reeks klinische uitkomsten bij patiënten met de ziekte en het syndroom van Cushing. Om te bepalen welke patiënten risico lopen op specifieke klinische uitkomsten kunnen predictiemodellen gebruikt worden om risicofactoren te vinden en met gestratificeerde analyses kunnen categorieën patiënten vergeleken worden. We besloten geslacht te onderzoeken als potentiële risicomarker voor specifieke klinische uitkomsten. Geslachtsafhankelijke verschillen werden verondersteld op basis van het verschillende klinische beeld dat bij mannen en vrouwen gezien wordt in de kliniek. Na het bestuderen van een potentiële risicomarker voor klinische uitkomsten, onderzochten we twee klinische uitkomstmaten die voorafgaand aan behandeling aangedaan zijn: kwaliteit van leven en cognitief functioneren. We wilden weten of succesvolle behandeling van het syndroom van Cushing ook effectief is in het verbeteren, of zelfs normaliseren, van kwaliteit van leven en cognitie. Daarnaast kozen we ervoor het optreden van Addisonse crisis na behandeling te onderzoeken, aangezien dit een ernstige mogelijke complicatie na effectieve behandeling van de ziekte of het syndroom van Cushing is. Theoretisch kan het optreden van Addisonse crisis verschillen tussen patiënten met voormalig hypercortisolisme en andere bijnierschorsinsufficiënte patiënten. Door het voormalige hypercortisolisme is mogelijk het vermogen van de activiteit van de HPA-as om te reageren op cortisoldeficiëntie veranderd bij patiënten die behandeld zijn voor het syndroom van Cushing. Bovendien kan voormalig hypercortisolisme het optreden van het glucocorticoïdonttrekkingssyndroom faciliteren in aanwezigheid van acceptabele cortisolconcentraties, waardoor deze patiënten hogere hydrocortisonsubstitutiedoses

nodig hebben dan andere bijnierschorsinsufficiënte patiënten (22). Dit kan leiden tot een hogere incidentie van Addisonse crises bij patiënten die behandeld zijn voor het syndroom van Cushing door een verminderde gewaarwording van de symptomen en onvoldoende substitutie in het geval van het onttrekkingsyndroom.

Voor het syndroom van Cushing worden verschillende behandelmethoden aanbevolen per etiologie, maar momenteel wordt er geen verdere individualisatie van behandeling toegepast in de klinische praktijk. Echter, de ziekte van Cushing komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en van mannen wordt gedacht dat zij een groter risico hebben op het ectopische syndroom van Cushing (23). Of als gevolg daarvan behandelkeuzes geslachtsafhankelijk zouden moeten zijn is onbekend. In **Hoofdstuk 7** hebben wij een cohortstudie gedaan naar patiënten met ACTH-afhankelijk syndroom van Cushing uit Leiden en Berlijn, waarbij we mannen en vrouwen voor en na chirurgische behandeling hebben vergeleken om te beoordelen of geslacht een risicomarker is voor ernst van de ziekte en complicaties. We hebben 130 patiënten geïncludeerd, waaronder 37 mannen en 93 vrouwen. Alhoewel beide geslachten vergelijkbare cortisolconcentraties in het serum hadden, waren bij diagnose de ACTH-concentraties hoger bij mannen dan bij vrouwen. Gezien onze bevindingen overeenkomen met vermeldingen in de literatuur van hoog ACTH bij mannelijke patiënten met het syndroom van Cushing (24-27), verwachtten wij tevens een hogere proportie van het ectopische syndroom van Cushing en/of hypofysaire macroadenomen bij mannen, aangezien deze ook geassocieerd worden met hoge ACTH-concentraties (28, 29). Echter, wij vonden geen verschil wat betreft etiologie van het syndroom van Cushing (in dit geval de ziekte van Cushing of het ectopische syndroom van Cushing) of tumorgrootte van het hypofyseadenoom tussen beide geslachten. Ook vonden wij geen verschil in diagnostische of therapeutische strategie of in uitkomst van chirurgie inclusief remissie en recidief. Mannen hadden vaker osteoporose, zowel voor en na chirurgie, met begeleidende vertebrale fracturen, en ze hadden vaker anemie direct na chirurgie dan vrouwen. Vanwege de vergelijkbare behandeluitkomst en het gebrek aan verschil in etiologie en tumorgrootte van het hypofyseadenoom, wordt geen geslachtsafhankelijke diagnostiek of behandeling aanbevolen voor de ziekte of het syndroom van Cushing. Echter, er zou extra aandacht geschonken moeten worden aan de botdichtheid bij mannelijke patiënten om osteoporose tijdig te diagnosticeren, zodat (verdere) complicaties zoals vertebrale fracturen voorkomen kunnen worden. Dit is mogelijk ook belangrijk voor mannen met hypercortisolisme door andere oorzaken dan endogeen syndroom van Cushing, zoals gebruik van glucocorticoiden.

Bij de evaluatie van de effectiviteit van behandeling voor de ziekte van Cushing wordt normalisatie van de cortisolconcentraties, en indien mogelijk, cortisolsecretie, in het algemeen als belangrijkste behandeluitkomst beschouwd. Echter,

comorbiditeit en complicaties door hypercortisolisme voorafgaand aan behandeling kunnen persisteren na en ondanks behandeling. Daarom zouden aanwezigheid van comorbiditeit en optreden van complicaties (zoals osteoporose) ook als belangrijke markers voor succesvolle behandeling moeten worden beschouwd. Mortaliteitsrisico is hoog in patiënten met onbehandelde ziekte van Cushing (6). Zelfs na succesvolle behandeling blijft het mortaliteitsrisico verhoogd in patiënten met de ziekte van Cushing in vergelijking met de algemene bevolking (30). Een van de redenen voor de verhoogde mortaliteit na succesvolle behandeling voor de ziekte van Cushing zou het optreden van een Addisonse crisis kunnen zijn. Een Addisonse crisis is een potentieel levensbedreigende complicatie van bijnierschorsinsufficiëntie door acute en ernstige glucocorticoïddeficiëntie, wat zich kan ontwikkelen na elke ziekte of psychologische stress (31). Patiënten met voormalig hypercortisolisme door het syndroom van Cushing lopen risico op een Addisonse crisis als zij bijnierschorsinsufficiënt zijn na succesvolle chirurgische behandeling, maar de rijkwijdte van dit risico is onbekend. Bovendien wordt Addisonse crisis inconsistent gediagnosticeerd in de bestaande literatuur door gebrek aan een algemeen geaccepteerde definitie, wat de vergelijkbaarheid tussen bestaande studies vermindert. **Hoofdstuk 8** beschrijft een cohortstudie bestaande uit patiënten uit Leiden en Berlijn met de ziekte van Cushing en patiënten met het syndroom van Cushing door een bijnieradenoom, die bijnierschorsinsufficiënt zijn na succesvolle chirurgische behandeling. We includeerden 106 patiënten, van wie 19 in totaal 41 Addisonse crisen meemaakten. Negen Addisonse crisen (95% betrouwbaarheidsinterval: 6,7-12,0) deden zich voor per 100 patiëntjaren met risico op Addisonse crisis. Het risico op Addisonse crisis was hoger voor patiënten met de ziekte van Cushing dan voor patiënten met het syndroom van Cushing door een bijnieradenoom. Aangezien een hoger risico op bijnierschorsinsufficiëntie en daardoor Addisonse crisis verwacht kan worden na adrenalectomie, suggereert het lagere risico een grotere gewaarwording bij patiënten met het syndroom van Cushing door een bijnieradenoom en daardoor tijdige behandeling van vroege symptomen van een Addisonse crisis. Dit kan komen door een betere educatie na adrenalectomie dan na transsfenoïdale chirurgie. Een andere mogelijke verklaring zou de aanwezigheid van andere hypofysehormoondeficiënties kunnen zijn bij patiënten die behandeld zijn voor de ziekte van Cushing, wat de kwetsbaarheid voor Addisonse crisis in onze studie leek te vergroten. Het risico op een Addisonse crisis in patiënten met voorheen de ziekte van Cushing verklaart mogelijk deels de verhoogde mortaliteit na succesvolle behandeling voor de ziekte van Cushing, alhoewel we in de huidige studie mortaliteit niet onderzocht hebben door een laag aantal overlijdens. Dit betekent ook dat mortaliteit door Addisonse crisis relatief laag is in patiënten behandeld voor het syndroom van Cushing. Een systematische review vond zes overlijdens gerelateerd aan Addisonse crisis onder 203 patiënten gedurende 29-235 maanden follow-up (32). Echter, mortaliteit door Addisonse crisis in patiënten behandeld voor het syndroom van

Cushing zou verder onderzocht moeten worden in grotere patiëntenregisters. Eerdere Addisonse crisis was een risicofactor voor een recidief crisis. Patiënten met ten minste één crisis hadden meer complicaties na chirurgie dan patiënten zonder crisis, namelijk hypofysevoorkwabsdeficiënties en diabetes insipidus. Effectieve educatie van patiënten en endocrinologieverpleegkundigen is essentieel in het voorkomen van Addisonse crisis bij patiënten behandeld voor hypercortisolisme. Toekomstig onderzoek naar risicofactoren voor Addisonse crisis bij patiënten met voormalig hypercortisolisme kan helpen de educatie om Addisonse crisis te voorkomen op de juiste patiënten te richten.

Aangezien patiënten met voormalig hypercortisolisme risico lopen op het ontwikkelen van nieuwe complicaties (zoals Addisonse crisis) na succesvolle behandeling, en aangezien mortaliteit verhoogd blijft na behandeling, blijven andere klinische uitkomsten mogelijk evenzeer aangedaan na behandeling. Het teveel aan glucocorticoïden bij patiënten met de ziekte en het syndroom van Cushing is geassocieerd met verminderde kwaliteit van leven en verlaagd cognitief functioneren (3, 33, 34). In **Hoofdstuk 9** beschrijven wij een systematische review en meta-analyse, waarin kwaliteit van leven en cognitief functioneren na behandeling voor de ziekte en het syndroom van Cushing geëvalueerd worden. We vergelijken scores na behandeling met scores voor behandeling om eventuele verbetering te beoordelen en we vergelijken scores na behandeling met scores van een gezonde controlepopulatie om eventuele normalisatie van kwaliteit van leven en cognitief functioneren te beoordelen. We includeerden 47 artikelen met in totaal 2.643 patiënten. Zowel kwaliteit van leven als cognitief functioneren verbeterde na behandeling. Echter, kwaliteit van leven normaliseerde niet, terwijl cognitief functioneren slechts gedeeltelijk normaliseerde na behandeling in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, wat mogelijk verklaard kan worden door langdurige of zelfs irreversibele effecten van hypercortisolisme op het brein (33). Gezien het gebrek aan normalisatie van kwaliteit van leven en gedeeltelijk ook van cognitief functioneren, is vervolgonderzoek noodzakelijk om effectieve interventies te ontwikkelen voor verdere verbetering en mogelijk normalisatie. Vooralsnog moeten klinici extra aandacht schenken aan kwaliteit van leven en cognitief functioneren na behandeling van de ziekte en het syndroom van Cushing.

De hiervoor beschreven uitkomsten en risicomarker voor negatieve klinische uitkomsten zijn geselecteerd op basis van de literatuur, klinische ervaring en bekende biologische rationale. Alhoewel we ze zorgvuldig geselecteerd hebben, werden onze verwachtingen niet altijd bevestigd in een klinische studie, bijvoorbeeld geslachtsafhankelijke diagnostiek en behandelkeuzes voor het syndroom van Cushing konden niet worden aanbevolen gebaseerd op onze studieresultaten. Naast etiologie en geslacht zouden meer risicofactoren voor ongunstige klinische uitkomsten bij het

syndroom van Cushing moeten worden onderzocht om het potentieel voor geïndividualiseerde behandeling te vergroten. Bij de ziekte van Cushing zouden potentiële risicofactoren de grootte van het hypofyseadenoom en preoperatieve comorbiditeit, zoals diabetes mellitus, kunnen zijn. Echter, zelfs als verschillen tussen studiegroepen bevestigd worden betekent dit niet automatisch dat verschillende behandelstrategieën aanbevolen moeten worden. Alhoewel het niet altijd voorspelbaar is van welke factoren klinische uitkomsten afhankelijk zijn, lijkt behandeling van hypercortisolisme risico op morbiditeit en mortaliteit niet volledig weg te nemen. Daarom zou behandeling van patiënten met het syndroom van Cushing zich verder moeten uitstrekken dan alleen behandeling van hypercortisolisme om mortaliteit en morbiditeit verder te verminderen.

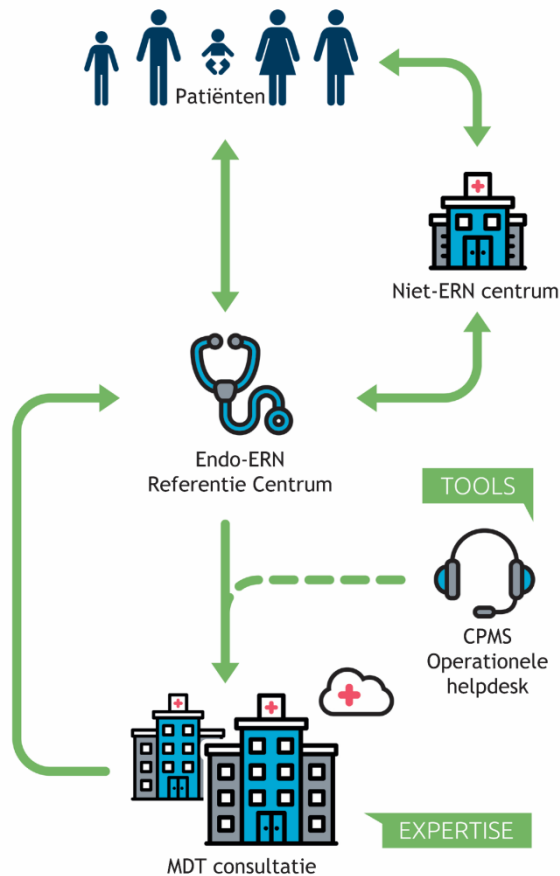
## Toekomstperspectief

De studies in dit proefschrift over verschillende aspecten van hypercortisolisme benadrukken het belang van suppressie van de cortisolsecretie tot in het fysiologische bereik. Zowel hypercortisolisme als bijnierschorsinsufficiëntie hebben enorme, en soms zeer schadelijke, impact op zowel fysiek als psychisch functioneren. Behandeling van hypercortisolisme en bijnierschorsinsufficiëntie met als doel het herstellen van normale cortisolconcentraties met een fysiologisch circadiaan ritme sluit het risico op ongunstige uitkomsten niet uit.

Om patiënten met zeldzame endocriene stoornissen, zoals het syndroom van Cushing, gelijkwaardige deskundige gespecialiseerde zorg te bieden in heel Europa, is recent het Europees Referentie Netwerk voor zeldzame endocriene ziekten (Endo-ERN) opgericht (35). Via een Endo-ERN referentiecentrum kan een multidisciplinair team van experts geconsulteerd worden voor een advies gebaseerd op gecombineerde specialistische expertise vanuit heel Europa (Figuur 1) (36). Dit ondersteunt de correcte identificatie van de onderliggende ziekte bij patiënten met hypercortisolisme, waarmee vertraging in het diagnostische proces vermindert, en vroegere verwijzing naar een gespecialiseerd centrum kan worden bevorderd. Bovendien kan het multidisciplinaire team helpen bij behandelkeuzes, zoals bij patiënten met persisterende ziekte of recidief, of bij patiënten met het ectopische syndroom van Cushing zonder duidelijke bron van ACTH-productie.

Wat Endo-ERN is voor patiëntenzorg, zijn internationale patiëntenregisters voor klinisch onderzoek. Voor het verbeteren van kennis en expertise wat betreft zeldzame endocriene ziekten is internationale uitwisseling van informatie middels deze patiëntenregisters cruciaal. Dit vergroot de populatie en daarmee de nauwkeurigheid van de verworven kennis door onderzoek vergeleken met

monocentrische cohortstudies. Helaas is bewustzijn van en deelname aan deze internationale registers relatief laag. Recent is het Europese register voor zeldzame endocriene ziekten (EuRRECa, <https://eurreca.net/>), wat gevoed zal worden door, en gekoppeld zal worden aan, Endo-ERN, mede gefinancierd door het gezondheidsprogramma van de Europese Unie. Naast het ontwikkelen van nieuwe internationale registers voor endocriene ziekten waarvoor tot nu toe nog geen register bestaat, moet bewustzijn van en deelname aan bestaande registers vergroten om optimaal functioneren van zowel Endo-ERN als patiëntenregisters te garanderen, wat een proces in ontwikkeling is (37). Patiëntenregisters bieden informatie over specifieke zeldzame ziekten, wat kan worden aangevuld met kennis vanuit de Endo-ERN over buitengewone gevallen wat betreft klinisch beeld, diagnose of behandeling. Gecombineerd kunnen zij effectief bijdragen aan onderzoek over zeldzame endocriene ziekten.



**Figuur 1:** Consultatie van een multidisciplinair team (MDT) door een referentiecentrum van het Europees Referentie Netwerk voor zeldzame endocriene ziekten (Endo-ERN) namens een patiënt, waarmee deskundige gespecialiseerde zorg naar alle patiënten in Europa wordt gebracht middels het Klinische Patiënt Management Systeem (CPMS), aangepast van de Endo-ERN website (36).

Om onze kennis wat betreft hypercortisolisme effectief te vergroten is het uiterst belangrijk om alle statussen van cortisol excess en cortisoldeficiëntie, evenals alle klinische uitkomsten, duidelijk te definiëren en herkennen. Voor sommige diagnoses is de classificatie extra uitdagend, bijvoorbeeld in het geval van bijnierschorsinsufficiëntie, gezien de aspecifieke symptomen en de combinatie van stappen die nodig zijn om een juiste diagnose te stellen (aanwezigheid van hypocortisolisme, niveau van dysfunctie van de HPA-as en precieze oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie). Alleen als alle onderzoeksgroepen dezelfde definities gebruiken kunnen data met elkaar vergeleken worden, zowel direct in meta-analyses, als indirect in losstaande klinische studies. Bovendien moeten definities gebruikt in onderzoek overeenkomen met klinische definities om te verzekeren dat studieuitkomsten toepasbaar zijn in de klinische praktijk. Toekomstige studies zouden moeten kijken naar welke combinatie van testen (serumcortisol, urinecortisol, speekselcortisol, cortisol suppressietesten en -stimulatie testen) optimaal is voor het diagnosticeren van het syndroom van Cushing en wat de diagnostische consequenties zijn van inconsistente testresultaten. Verder zou toekomstig onderzoek zich ook moeten concentreren op hoe te differentiëren tussen het syndroom van Cushing en pseudo-Cushing, waarbij verhoogde cortisolconcentraties gezien worden, evenals verschillende gradaties van symptomen die passen bij het syndroom van Cushing. Deze resultaten kunnen gebruikt worden bij het collectief kiezen voor een verbeterde definitie van het syndroom van Cushing, die in zowel onderzoek als de klinische praktijk gebruikt kan worden. Toekomstige meta-analyses, die alleen studies meenemen waarin dezelfde definities voor diagnose en klinische uitkomsten zijn gebruikt, zullen waardevoller en makkelijker te interpreteren zijn dan bestaande meta-analyses. Echter, aangezien dit op het moment niet uitvoerbaar is door gebruik van verschillende definities in individuele studies, moeten auteurs van meta-analyses zorgvuldig zijn bij het bepalen welke conclusies getrokken kunnen worden uit de data en voor welke patiënten deze conclusies geldig zijn, wat wij hebben kunnen doen in alle meta-analyses gepresenteerd in dit proefschrift.

Consistente definities zijn essentieel voor het optimaal functioneren van onderzoek en patiëntenzorg. Internationale patiëntenregisters leveren een grote hoeveelheid data over zeldzame ziekten, die onmogelijk door een enkel centrum verzameld kan worden. Als consistente definities door alle deelnemende centra gebruikt worden, bieden deze registers een uitstekende mogelijkheid grootschalige studies naar zeldzame ziekten met zeldzame uitkomsten uit te voeren, zoals het vinden van risicofactoren voor Addisonse crisis na behandeling voor het syndroom van Cushing. Echter, dataverzameling moet in overeenstemming zijn met potentiële onderzoeksvragen en data achteraf toevoegen moet mogelijk zijn. Bijvoorbeeld in het Europees Register voor het Syndroom van Cushing (ERCUSYN) zijn geen data beschikbaar over



Addisonse crisis en retrospectief data toevoegen is vrijwel onmogelijk (23). Bovendien zijn huidige patiëntenregisters alleen geschikt voor het onderzoeken van een specifieke zeldzame ziekte, zoals het syndroom van Cushing, terwijl een register voor het vergelijken van patiënten met verschillende onderliggende ziekten maar vergelijkbare klinische presentatie ontbreekt. Een dergelijk register zou ons in staat kunnen stellen patiënten met hypercortisolisme door verschillende onderliggende ziekten met elkaar te vergelijken. Kennis over de verschillen en overeenkomsten tussen de onderliggende ziekten kan leiden tot een zorgvuldigere bewerking van klinische richtlijnen voor specifieke patiëntengroepen met verschillende vormen van hypercortisolisme. Toekomstig onderzoek naar patiënten met het syndroom van Cushing kan deze grootschalige patiëntenregisters gebruiken voor een directe vergelijking van verschillende cortisolverlagende medicijnen, waarbij tevens gekeken wordt naar lange-termijn effectiviteit en bijwerkingen. Bovendien zouden gerandomiseerde gecontroleerde studies moeten worden uitgevoerd om de veelbelovendste medicijnen met de hoogste effectiviteit en laagste risico op bijwerkingen direct te kunnen vergelijken. Kennis omtrent medicijn, of combinatie van medicijnen, van voorkeur kan de behandelopties verbeteren voor patiënten met persisterende ziekte of recidief, of voor diegenen met een contra-indicatie voor chirurgie.

Tot slot kan extra kennis over de effecten van zowel endogeen syndroom van Cushing als exogeen hypercortisolisme waarschijnlijk de patiëntenzorg ook buiten de afdeling Endocrinologie verbeteren, aangezien deze aandoeningen model staan voor lange-termijn blootstelling aan stress, wat een veelvoorkomende conditie is. Inzicht in de potentiële consequenties van lange-termijn blootstelling aan stress, zowel tijdens perioden van stress als na opheffing van de stressinducerende situatie, kan alle individuen blootgesteld aan lange-termijn stress helpen, inclusief patiënten met chronische ziekte of lange-termijn ziekenhuisopname.

## Literatuur

1. Lester RS. Corticosteroids. *Clin Dermatol*. 1989;7:80-97.
2. Fernandez-Rodriguez E, Stewart PM, Cooper MS. The pituitary-adrenal axis and body composition. *Pituitary*. 2009;12:105-115.
3. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:65-70.
4. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW, Suissa S. The use of inhaled corticosteroids in the United Kingdom and the Netherlands. *Respir Med*. 2003;97:578-585.
5. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000;93:105-111.
6. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952;13:597-614.

7. Rodger RS, Watson MJ, Sellars L, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical suppression and recovery in renal transplant patients returning to maintenance dialysis. *Q J Med.* 1986;61:1039-1046.
8. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clin Med (Lond).* 2017;17:258-262.
9. Hyland ME, Blake S, Greaves CJ, Pinnuck M, Seamark C, Seamark D, Ward D, Halpin DM. Guidelines versus practice: UK asthma nurses often recommend intermittent, symptom-driven use of inhaled corticosteroids. *Prim Care Respir J.* 2009;18:114-117.
10. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9:30.
11. Flaseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3888-3921.
12. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:117-123.
13. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807-2831.
14. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Muller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* 2008;108:9-18.
15. Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M. Endoscopic pituitary tumor surgery. *Laryngoscope.* 1992;102:198-202.
16. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg.* 1997;87:44-51.
17. Bokhari AR, Davies MA, Diamond T. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a single surgeon experience and the learning curve. *Br J Neurosurg.* 2013;27:44-49.
18. Leach P, Abou-Zeid AH, Kearney T, Davis J, Trainer PJ, Gnanalingham KK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve. *Neurosurgery.* 2010;67:1205-1212.
19. Chi F, Wang Y, Lin Y, Ge J, Qiu Y, Guo L. A learning curve of endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *J Craniofac Surg.* 2013;24:2064-2067.
20. Qureshi T, Chaus F, Fogg L, Dasgupta M, Straus D, Byrne RW. Learning curve for the transsphenoidal endoscopic endonasal approach to pituitary tumors. *Br J Neurosurg.* 2016;30:637-642.
21. Ciato D, Mumbach AG, Paez-Pereda M, Stalla GK. Currently used and investigational drugs for Cushing's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26:75-84.
22. Bhattacharyya A, Kaushal K, Tymms DJ, Davis JR. Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: a reminder. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:207-210.
23. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:383-392.
24. Libuit LG, Karageorgiadis AS, Sinaii N, Nguyen May NM, Keil MF, Lodish MB, Stratakis CA. A gender-dependent analysis of Cushing's disease in childhood: pre- and postoperative follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:72-77.
25. Liu X, Zhu X, Zeng M, Zhuang Y, Zhou Y, Zhang Z, Yang Y, Wang Y, Ye H, Li Y. Gender-Specific Differences in Clinical Profile and Biochemical Parameters in Patients with Cushing's Disease: A Single Center Experience. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:949620.
26. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavnagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1554-1558.
27. Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A, Frigo AC, Albiger N, Daidone V, Mazzai L, Mantero F, Scaroni C. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:403-410.
28. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism.* 1979;28:955-977.
29. Kakade HR, Kasaliwal R, Khadilkar KS, Jadhav S, Bukan A, Khare S, Budyal SR, Goel A, Lila AR, Bandgar T, Shah NS. Clinical, biochemical, and imaging characteristics of Cushing's macroadenomas and their long-term treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:336-342.

30. van Haalen FM, Broersen LH, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R143-149.
31. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Hoybye C, Holmer H, Dahlqvist P, Berinder K, Engstrom BE, Ekman B, Erfurth EM, Svensson J, Wahlberg J, Karlsson FA. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1466-1475.
32. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3939-3948.
33. Andela CD, van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, Webb SM, Biermasz NR, van der Wee NJ, Pereira AM. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R1-14.
34. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, Romijn JA. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2699-2714.
35. Azzopardi-Muscat N, Brand H. Will European Reference Networks herald a new era of care for patients with rare and complex diseases? *Eur J Public Health.* 2015;25:362-363.
36. Endo-ERN. European Reference Network on Rare Endocrine Conditions.
37. Ali SR, Bryce J, Cools M, Korbonits M, Beun JG, Taruscio D, Danne T, Dattani MT, Dekkers O, Linglart A, Netchine I, Nordenstrom A, Patocs A, Persani L, Reisch N, Smyth A, Sumnik Z, Visser WE, Hiort O, Pereira AM, Ahmed SF. The current landscape of European registries for rare endocrine conditions. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):89-98.

