



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Lessons from rare diseases: pathophysiology of stress-related diseases and organization and evaluation of care for patients with Cushing's syndrome**

Haalen, F.M. van

### **Citation**

Haalen, F. M. van. (2023, April 11). *Lessons from rare diseases: pathophysiology of stress-related diseases and organization and evaluation of care for patients with Cushing's syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3594043>

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/1887/3594043>

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

# CHAPTER

NEDERLANDSE SAMENVATTING

11



Stress is een psychofysiologische reactie op moeilijke of uitdagende situaties en zowel fysieke als psychologische stressoren.<sup>1,2</sup> Het endocriene systeem, en het stress hormoon cortisol in het bijzonder, spelen een belangrijke rol in het reguleren van de stress respons.<sup>3</sup> Tussen de 20 en 40 minuten na het begin van een stressvolle gebeurtenis, piekt de cortisol secretie, wat onder andere resulteert in het vrijmaken van energie voorraden door verhoging van bloed suiker spiegels voor extra 'brandstof' voor het lichaam en in het remmen van lichaamsfuncties die op dat moment niet essentieel zijn, zoals bepaalde aspecten van het immuun systeem, het spijsverteringsstelsel en het voortplantingssysteem. Hierdoor kunnen andere systemen in het lichaam, zoals het sympatische zenuwstelsel en bepaalde psychologische systemen die nodig zijn om gevaar te overwinnen, effectief functioneren.<sup>4</sup> Cortisol is een essentieel hormoon voor overleving, echter langdurige stress en blootstelling aan verhoogde cortisol concentraties leidt tot weefselschade en ziekte, en beïnvloedt op deze manier verschillende vitale orgaansystemen nadelig.<sup>2</sup> Bij het syndroom van Cushing (CS) is er sprake van overproductie van cortisol, en het langdurige en excessieve hypercortisolisme is geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, alsmede met een verminderde kwaliteit van leven.<sup>5-8</sup> Centrale sereuze chorioretinopathie (CSC), een specifieke vorm van macula degeneratie, is een andere aandoening waarbij stress en cortisol verondersteld worden betrokken te zijn bij de pathofysiologie.<sup>9-11</sup> Bij CSC ontstaat er schade aan het retinale pigment epitheel, waardoor sereuze subretinale vochtophopingen ontstaan die leiden tot loslating van de neuroretina met verlies en vervorming van visus tot gevolg.<sup>9,12,13</sup> Derhalve zijn zowel CS als CSC zeldzame aandoeningen waarbij de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as en cortisol een belangrijke rol spelen. Dit proefschrift richt zich op de pathofysiologie van stress, waarbij de hierboven genoemde zeldzame aandoeningen gebruikt worden als een model voor de gevoeligheid voor stress van de hersenen (CS) en van het oog (CSC). Het tweede doel van dit proefschrift was het beschrijven van de organisatie, uitkomst evaluatie en kwaliteit van zorg voor patiënten met CS. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding over de regulatie van de stressrespons, CS en CSC, en bespreekt de onderliggende rationale voor de onderzoeken die in dit proefschrift worden gepresenteerd.

## DEEL 1

In **hoofdstuk 2** werd een oogheekundige screening middels onder andere multimodale imaging technieken uitgevoerd in een serie patiënten met actief CS zonder visusklachten, met als doel om mogelijke subklinische afwijkingen binnen het spectrum van CSC op te sporen en om de noodzaak voor gestandaardiseerde oogheekundige screening van alle patiënten met CS te evalueren. Van de 11 patiënten met nieuw gediagnostiseerde CS die geïnccludeerd werden, werden bij 3 patiënten afwijkingen gevonden die zouden kunnen passen bij (subklinische) CSC. Eén patiënt werd gediagnostiseerd met actieve CSC (inclusief maculair, subretinaal vocht bij beeldvormend onderzoek) en werd succesvol behandeld met half-dose fotodynamische therapie. In een andere patiënt lieten de onderzoeken pseudovitelliforme afwijkingen en hyperfluorescente veranderingen aan één kant zien, terwijl bij een derde patiënt eenzijdige lekkage van vocht werd gezien. Daarom werd geconcludeerd dat retinale afwijkingen gelijkend op (subklinische) CSC kunnen voorkomen

bij patiënten met CS, zelfs als er geen visusklachten aanwezig zijn, en wellicht vaker voorkomen dan voorheen gedacht werd.

**Klinische implicaties:** Vanwege de therapeutische consequenties gericht op preventie van visusverlies is het belangrijk dat artsen/endocrinologen actief vragen naar visusklachten bij patiënten met CS en patiënten laagdrempelig verwijzen voor oogheekundige evaluatie. Wij bepleiten dat routinematig screenen van alle nieuw gediagnostiseerde patiënten met CS op retinale afwijkingen in het CSC spectrum een onderwerp zou moeten zijn van een toekomstige multicenter, prospectieve cohort studie.

Andersom, gezien de veronderstelde relatie tussen stress en het ontstaan van CSC,<sup>9-11</sup> en gezien CSC het presenterende symptoom van CS kan zijn,<sup>14</sup> is het relevant om je af te vragen of patiënten met CSC gescreend zouden moeten worden op CS. In **hoofdstuk 3** werd een systematische screening voor de aanwezigheid van CS in een groot cohort van patiënten met chronische CSC beschreven, met als doel de prevalentie van CS bij patiënten met chronisch CSC vast te stellen en om te onderzoeken of chronisch CSC geassocieerd is met hyperactiviteit van de HPA-as. Geen van de 86 geïncludeerde CSC patiënten voldeed aan de klinische of biochemische criteria van CS. Echter, de activiteit van de HPA-as was verhoogd in patiënten vergeleken met gezonde controles, gezien het hogere vrije cortisol in de 24 uren urine (wel binnen de normale range) met een mean verschil van 32 nmol/24 uur, en begeleidende grotere taille omtrek en hogere diastolische bloeddruk. Het circadiane, diurnale cortisol ritme was niet afwijkend in CSC patiënten. In tegenstelling tot eerdere onderzoeken die de suggestie hebben gewekt dat er een associatie bestaat tussen CSC en psychologische stress,<sup>11, 15-17</sup> rapporteerden CSC patiënten in ons cohort niet meer stress of stress-gerelateerde problemen op gevalideerde vragenlijsten. Bovendien werd er geen associatie gevonden tussen HPA-as activiteit, ziekteactiviteit van de CSC en psychologische stress.

**Klinische implicaties:** Op basis van deze resultaten is het routinematig screenen op CS van alle CSC patiënten niet geïndiceerd. Gezien de interpretatie van de beschikbare biochemische screeningstesten in het licht van de klinische kenmerken in de praktijk vaak uitdagend is en om het aantal vals positieve test resultaten te minimaliseren, zou screening moeten worden gereserveerd voor CSC patiënten met additionele klinische kenmerken en symptomen waardoor de verdenking op hypercortisolisme wordt gewekt. De resultaten van deze studie laten echter duidelijk zien dat er sprake is van hyperactiviteit van de HPA-as in CSC patiënten, hoewel dit niet gepaard gaat met de perceptie van meer psychosociale stress. Deze geobserveerde HPA-as hyperactiviteit is in overeenstemming met de eerder gerapporteerde associatie tussen cortisol en CSC. Er zijn echter verdere studies nodig om de onderliggende pathofysiologische mechanismen en de rol van stress en stress reducerende interventies bij het ontstaan en het klinisch beloop van CSC te ontrafelen.

De activiteit van de HPA-as als maat voor de endogene blootstelling aan stress en cortisol kan worden bepaald met een aantal verschillende testen. Alle beschikbare testen weerspiegelen verschillende aspecten van de secretie van en blootstelling aan cortisol. Concentraties van cortisol in hoofdhaar kunnen gemeten worden om de lange termijn blootstelling aan cortisol vast te stellen. Om de vermoedelijke relatie tussen cortisol en chronische CSC te onderzoeken, werden

haarcortisolconcentraties in een groot cohort van 48 chronische CSC patiënten gemeten en vergeleken met de haarcortisolconcentraties van volwassen controles uit de algemene populatie (**hoofdstuk 4**). Verhoogde haar cortisol concentraties waren aanwezig in 4% van de patiënten met CSC en in 6% van de controles, en de gemiddelde haar cortisol concentraties waren niet verschillend tussen de twee groepen. Deze bevinding zet vraagtekens bij de eerder gerapporteerde suggestie van hyperactiviteit van de HPA-as bij CSC, echter de verschillende meetmethodes weerspiegelen hoogstwaarschijnlijk verschillende aspecten van blootstelling aan cortisol. Mogelijk is ofwel de techniek van de haar cortisol concentraties niet gevoelig genoeg om kleine en wellicht kortdurende verhogingen van cortisolspiegels binnen het normale bereik te detecteren, rekening houdend met de grote individuele variatie in normale cortisol spiegels en gevoeligheid voor cortisol, ofwel worden milde verhogingen van cortisol concentraties op weefselniveau die leiden tot de specifieke CSC veranderingen niet weerspiegeld door verhoogde concentratie van cortisol in het haar. Men zou ook kunnen beargumenteren dat de langdurige blootstelling aan cortisol niet verhoogd is bij CSC, maar dat een korte piek of een wat langer durende maar tijdelijke verhoging van de cortisol spiegels bij gevoelige personen voldoende kan zijn voor het induceren van de retinale veranderingen die kenmerkend zijn voor CSC. Deze hypothese wordt ondersteund door het beschreven ontstaan van CSC na kortdurende behandeling met steroïden.<sup>10</sup> Gebaseerd op deze nieuwe observaties zou het ook aannemelijk kunnen zijn dat de relatie tussen CSC en cortisol niet zo eenvoudig is als eerder werd gedacht. Er werd geen correlatie gezien tussen de haar cortisol concentraties en de vrije cortisol spiegels in de 24 uren urine bij patiënten met chronische CSC, ondanks dat eerdere studies wel een dergelijke sterke correlatie beschreven hebben bij patiënten met CS.<sup>18, 19</sup> Ten slotte werd er geen verschil in haar cortisol concentraties gevonden tussen patiënten met actieve CSC ziekte in vergelijking met patiënten met inactieve ziekte, wat aangeeft dat er geen verband is tussen de ernst van de ziekte en de haar cortisol concentraties.

**Klinische implicaties:** Haar cortisol concentraties in patiënten met CSC zijn niet verhoogd vergeleken met haarcortisolconcentraties van volwassen controles uit de algemene populatie, en er werd geen associatie gevonden tussen haar cortisol concentraties en de ernst van de CSC. Daarom zijn haar cortisol concentraties niet bruikbaar voor het monitoren van CSC ziekte activiteit.

Naast biochemische stress zoals weerspiegeld door hyperactiviteit van de HPA-as, worden ook psychosociale stress en 'type A' gedragsaspecten geassocieerd met CSC.<sup>11, 16, 20</sup> Om potentiële modificeerbare psychosociale aspecten te identificeren ter ondersteuning van de huidige standaard behandeling, rapporteerde **hoofdstuk 5** over een cross-sectionele studie in een cohort van 86 patiënten met chronische CSC waarbij gebruik gemaakt werd van gevalideerde vragenlijsten om de aanwezigheid van mogelijke maladaptieve persoonlijkheidskenmerken (zoals kenmerken gerelateerd aan 'type A' gedragspatronen), apathie en prikkelbaarheid, en coping strategieën vast te stellen. De bevindingen van de patiënten werden vergeleken met zowel op de Nederlandse populatie gebaseerde referentiegegevens als met gegevens van patiënten die werden behandeld voor de ziekte van Cushing. Psychologische morbiditeit in de vorm van apathie en prikkelbaarheid was niet verhoogd in CSC patiënten. Bovendien kwamen maladaptieve persoonlijkheidskenmerken zoals 'type A' gedragskenmerken niet vaker voor bij patiënten met CSC in vergelijking met de

algemene populatie. Dit zijn intrigerende bevindingen omdat ze in tegenspraak zijn met wat in eerdere onderzoeken werd gesuggereerd.<sup>16, 21-23</sup> In deze onderzoeken werden gedragskenmerken echter voornamelijk beoordeeld met behulp van uitkomstmaten waarvan is aangetoond dat ze niet correleren met persoonlijkheidskenmerken en psychopathologie<sup>24</sup>, en de 'type A' gedragskenmerken waren niet strikt gedefinieerd.

CSC patiënten maken meer gebruik van bepaalde coping strategieën (bijvoorbeeld passieve coping, sociale steun zoeken en bij mannen ook actieve coping). Opmerkelijk was, hoewel niet statistisch significant, dat het persoonlijkheidsprofiel, de psychologische morbiditeit en coping kenmerken van CSC patiënten meer vergelijkbaar was met de kenmerken van behandelde patiënten met de ziekte van Cushing dan met de gegevens van de algemene populatie. Omdat patiënten met ziekte van Cushing in remissie langdurig blootgesteld zijn aan excessieve cortisol spiegels, kunnen deze patiënten beschouwd worden als een menselijk model om de effecten van een teveel aan cortisol op onder andere persoonlijkheid en gedrag te bestuderen. Maladaptieve persoonlijkheidskenmerken en psychosociale morbiditeit zoals apathie en prikkelbaarheid zijn uitgebreid beschreven in patiënten met de ziekte van Cushing.<sup>25, 26</sup> In lijn met de biochemische gelijkenis van een geactiveerde HPA-as in zowel CSC (mild geactiveerd) als in de ziekte van Cushing (overmatig geactiveerd) zoals hierboven beschreven, toonde deze studie ook een relatieve overeenkomst met betrekking tot het spectrum van persoonlijkheidskenmerken tussen deze twee patiënten groepen.

**Klinische implicaties:** Oogartsen gaan vaak uit van en rapporteren stress gerelateerde en 'type A' gedragskenmerken bij CSC patiënten<sup>16, 21, 22</sup> en derhalve zijn stressvermindering en interventies gericht op persoonlijkheidskenmerken gebruikelijk in dagelijkse klinische management strategieën.<sup>27-29</sup> Echter op basis van de resultaten van deze studie lijken deze interventies niet nuttig. Het gebruik van bepaalde coping strategieën zou wel een aandachtspunt kunnen zijn in programma's voor psychosociale zorg en zelfmanagement.

## DEEL 2

Het tweede deel van dit proefschrift was gericht op de organisatie, uitkomstevaluatie en kwaliteit van zorg voor patiënten met CS. **Hoofdstuk 6** besprak een systematisch onderzoek van de huidige literatuur om na te gaan of de mortaliteit verhoogd blijft bij patiënten die biochemisch zijn genezen van de ziekte van Cushing. Daarnaast werd een meta-analyse uitgevoerd, waarbij vervolgonderzoeken werden geïnccludeerd die de gestandaardiseerde mortaliteitsratio (SMR) rapporteren voor patiënten die genezen zijn van de ziekte van Cushing na de eerste behandeling. In totaal werden 766 patiënten die deelgenomen hadden aan acht studies geïnccludeerd in de meta-analyse. Zeven van de acht studies liet een SMR boven de 1.0 zien, met een gepoolde SMR van 2.5 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.4-4.2) als alle studies werden meegenomen. Ook wanneer er een sensitiviteitsanalyse werd verricht waarbij twee uitbijters werden uitgesloten, bleef de SMR verhoogd. Dit betekent dat zelfs na genezing de mortaliteit verhoogd blijft bij patiënten met de ziekte van Cushing, wat suggereert dat genezing de nadelige metabole effecten van langdurige blootstelling aan een teveel aan cortisol niet volledig ongedaan maakt. Helaas was het vanwege

het ontbreken van patiënt kenmerken gestratificeerd naar genezingsstatus in de geïncludeerde studies niet mogelijk om meta-regressie technieken toe te passen om mogelijke oorzaken van de verhoogde mortaliteit te beoordelen. Het is echter aannemelijk dat nadelige effecten van de ziekte en/of behandeling, zoals hypopituitarisme, bijdragen aan het aanhoudende verhoogde sterfterisico, hoewel het percentage hypopituitarisme na behandeling niet uit de onderzoeken kon worden geabstraheerd. Bovendien worden de resultaten van de meta-analyse ondersteund door bewijs voor aanhoudende multi-systeem morbiditeit na biochemische genezing, aangezien er steeds meer studies aantonen dat de morbiditeit gerelateerd aan een teveel aan cortisol afneemt na succesvolle behandeling van de ziekte van Cushing, maar niet normaliseert. Een hoge prevalentie van atherosclerose en een verhoogd cardiovasculair risico zijn gerapporteerd na genezing, waarbij gedacht wordt dat dit gerelateerd is aan resterende abdominale obesitas en insuline resistentie.<sup>30</sup> Ook het risico op een hart infarct of beroerte in genezen patiënten met de ziekte van Cushing blijkt verhoogd te blijven tijdens langdurige follow-up,<sup>31</sup> en zelfs een persistent verhoogde prevalentie van psychopathologie en cognitieve beperkingen zijn beschreven.<sup>25, 32</sup>

Afgezien van de resterende lichamelijke en psychische morbiditeit en verhoogde mortaliteit, rapporteren patiënten met de ziekte van Cushing ook aanhoudende stoornissen in het cognitief en executief functioneren.<sup>25, 33</sup> Daarnaast werd aangetoond dat tevens een verminderde kwaliteit van leven persisteert ondanks genezing.<sup>34</sup> De vraag of patiënten met de ziekte van Cushing in remissie ook veranderde patronen van prestaties en hersenactiviteit met betrekking tot cognitieve planning en executief functioneren vertonen, werd in **hoofdstuk 7** onderzocht door middel van functionele magnetische resonantie imaging (MRI) terwijl zowel patiënten als gezonde controles een Tower of London-taak (parametrische visueel-ruimtelijke planningstaak) uitvoerden. Eenentwintig patiënten die genezen waren van de ziekte van Cushing en eenzelfde aantal gezonde geslacht-, leeftijd- en opleidingsniveau-gematchte controles werden geïncludeerd. Er werden geen verschillen gevonden in de prestaties tussen de twee groepen, noch in het aantal correct uitgevoerde proeven, noch in responstijden per proef, of in de functionele analyses van de relevante hersengebieden. Aangezien eerdere onderzoeken visuospatiale stoornissen aan het licht brachten bij patiënten met actieve ziekte van Cushing<sup>35</sup>, suggereren onze resultaten dat deze beperkingen kunnen verbeteren na genezing. Verkennende analyses van de gehele hersenen toonden een verhoogde hersenactiviteit in bepaalde hersengebieden tijdens de Tower of London taak bij genezen patiënten, wat aangeeft dat patiënten deze hersengebieden, die betrokken zijn bij hogere cognitieve processen, veel meer moeten aanspreken om een vergelijkbaar prestatieniveau te bereiken dan gezonde controles, en dus meer inspanning nodig hebben om een visueel-ruimtelijke planningstaak met succes te kunnen voltooien.

**Klinische implicaties:** Het aanhoudende verhoogde sterfterisico ondanks genezing van hypercortisolisme suggereert dat er onomkeerbare effecten zijn van langdurige overmatige blootstelling aan cortisol. Het lijkt er tevens op dat langdurige blootstelling van de hersenen aan een teveel aan cortisol leidt tot blijvende veranderingen in de hersenactivatie van bepaalde hersengebieden, zelfs na langdurige remissie. De ziekte van Cushing kan daarom leiden tot onomkeerbare, subtiele veranderingen in de hersenen tijdens (veeleisende) executieve functies.



Deze bevindingen zijn van belang voor de begeleiding van patiënten in de dagelijkse klinische praktijk, maar ook voor het bewustzijn van de behandelend artsen om kwalitatief goede nazorg te kunnen leveren met oog voor de aanhoudende klachten en behandeling van co-morbiditeit.

Zowel tijdens actief hypercortisolisme als in de post-operatieve periode, en zelfs na genezing, is door meerdere studies een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie gerapporteerd.<sup>36-38</sup> Evidence-based richtlijnen voor profylactische anticoagulatie bij deze patiënten met zo'n zeldzame aandoening zijn niet beschikbaar vanwege het ontbreken van prospectieve behandelstudies die de effecten van tromboseprofylaxe op het optreden van veneuze trombo-embolie bij CS evalueren. In de context van kwaliteit van zorg en evaluatie van uitkomsten en complicaties, is er momenteel behoefte aan een klinische richtlijn voor de omgang met tromboseprofylaxe bij patiënten met CS. Een eerste stap in het uitvoeren van studies die nodig zijn voor de ontwikkeling van een dergelijke richtlijn, is het in kaart brengen van de huidige klinische praktijk. Het doel van **hoofdstuk 8** was het in kaart brengen van de huidige klinische strategieën voor tromboseprofylaxe bij patiënten met CS in de referentiecentra van het European Reference Network (ERN) voor zeldzame endocriene aandoeningen (Endo-ERN). Deze centra zijn specifiek erkend als expertise centra voor de diagnose en behandeling van CS. De resultaten van de online enquête laten een grote praktijk variatie zien met betrekking tot de omgang met tromboseprofylaxe bij CS, zelfs in de expertise centra van de Endo-ERN. Hoewel de meerderheid van de referentiecentra (23 van de 25) hun CS patiënten tromboseprofylaxe gaf, was er slechts in één centrum een gestandaardiseerd behandelprotocol beschikbaar. Ook het tijdstip van aanvang en staken van de tromboseprofylaxe varieerde sterk tussen de centra.

**Klinische implicaties:** Deze resultaten illustreren de behoefte aan een geprotocolleerde strategie voor tromboseprofylaxe bij CS, waardoor optimalisatie en mogelijk individualisatie van deze behandeling mogelijk zal worden.

Voor kwaliteits- en uitkomstevaluatiedoeleinden is onlangs door ons centrum een uitkomstevaluatie methode genaamd Outcome Squared ontwikkeld voor patiënten die operatief zijn behandeld voor hypofysetumoren. Deze methode verenigt verschillende uitkomstparameters in de tijd, rekening houdend met de balans tussen effectiviteit en veiligheid.<sup>39</sup> Vooral bij de ziekte van Cushing, waarbij transsfenoïdale operatie de eerstelijns behandeling is, bepalen zowel remissie als complicaties het succes van de ingreep. Het niet bereiken van remissie is potentieel levensbedreigend,<sup>40</sup> terwijl complicaties zoals hypopituitarisme waaronder bijnierinsufficiëntie ook in verband worden gebracht met comorbiditeit en verminderde kwaliteit van leven.<sup>41-44</sup> **Hoofdstuk 9** rapporteerde over geïntegreerde postoperatieve lange-termijn follow-up van patiënten met de ziekte van Cushing met behulp van de Outcome Squared methode. Tweeënzeventig opeenvolgende patiënten die werden behandeld middels transsfenoïdale resectie werden geïnccludeerd. Een jaar na de operatie had 55.4% van de patiënten een goede uitkomst (remissie zonder hypofysaire uitval exclusief bijnierinsufficiëntie), terwijl in 4.6% een slechte uitkomst werd waargenomen (geen remissie, wel hypofysaire uitval). Bij 29.2% werd remissie met hypofysaire uitval gezien, en 10.8% had persisterende ziekte zonder hypofysaire uitval. Wanneer bijnierinsufficiëntie ook als een nadelige uitkomst werd

beschouwd, werd bij 17% een goede uitkomst na één jaar gerapporteerd, terwijl 68% in remissie was met hypofysaire uitval. Bij langdurige follow-up trad een geleidelijke verschuiving op naar de goede uitkomst categorie, voornamelijk door herstel van de HPA-as. De resultaten laten zien dat de meerderheid van de patiënten vijf jaar na transsfenoïdale operatie in remissie is, sommigen na succesvolle re-interventies, hoewel dit in een aanzienlijk deel van de patiënten ten koste gaat van persisterende hypofyse uitval (deels verklaard door uitval van de HPA-as). De remissiepercentages in deze studie zijn in lijn met eerder gepubliceerde onderzoeken.<sup>45-47</sup> Zoals te verwachten was vanwege de omvang van de tumor en dus de uitgebreidere chirurgische ingreep, hadden patiënten met een macroadenoom vaker hypofyse uitval of een slechtere uitkomst in vergelijking met patiënten met een microadenoom. Ook patiënten met een onzeker/onzichtbaar adenoom op de preoperatieve MRI scan bleken een verhoogd risico te hebben op een slechte uitkomst.

**Klinische implicaties:** De vier verschillende geïntegreerde uitkomst kwadranten die in de Outcome Squared methode worden gebruikt, bieden een uniform, patiëntgericht totaalbeeld van het belangrijke evenwicht tussen effectiviteit en veiligheid van transsfenoïdale operaties bij de ziekte van Cushing. De resultaten van de subgroep analyse (bijvoorbeeld patiënten met microadenomen) kunnen worden gebruikt bij geïndividualiseerde patiënten begeleiding in de dagelijkse praktijk. Een zorgverlener kan gemakkelijk patiëntengroepen met goede of nadelige uitkomsten herkennen en, indien van toepassing, de behandelstrategieën dienovereenkomstig aanpassen. De resultaten van deze studie laten ook zien dat zelfs na meerdere en gecombineerde interventies remissie zonder nadelige effecten zoals hypopituitarisme kan worden bereikt, en re-interventies kunnen derhalve als veilig worden beschouwd.

## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Het uitvoeren van prospectieve en gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies naar zeldzame ziekten is vaak een uitdaging, vanwege het kleine aantal beschikbare patiënten en het gebrek aan financiering voor dergelijke onderzoeken. Deze onderzoeken zijn echter van het grootste belang om de inzichten in de pathofysiologie van de zeldzame aandoeningen te vergroten, alsmede de behandelingen en kwaliteit van zorg voor deze patiënten te verbeteren. Dit geldt zeker in het huidige tijdperk, waarin evidence-based medicine een vlucht heeft genomen, uitkomstevaluatie zowel door patiënten en de samenleving alsook door de beroepsgroep verwacht en geëist worden, en evidence-based richtlijnen de hoeksteen zijn geworden van het dagelijks klinisch handelen. Het belangrijkste hierbij is het uiteindelijke doel vanuit het perspectief van de patiënt, namelijk het verbeteren van niet alleen zijn of haar prognose, maar vooral van zijn of haar kwaliteit van leven. Omdat er twee verschillende zeldzame ziekten als model voor stress gevoeligheid besproken worden in dit proefschrift, zullen suggesties voor toekomstige onderzoeksonderwerpen met betrekking tot zowel CS als CSC hieronder besproken worden.

Hyperactiviteit van de HPA-as, zoals waargenomen werd bij patiënten met CSC in onze studie, bevestigt de eerder gerapporteerde associatie tussen cortisol en CSC. Echter, onze studie naar haar cortisol concentraties in patiënten met CSC toont dat deze relatie tussen CSC en cortisol wellicht niet zo eenvoudig is als eerder werd gedacht. Toekomstige studies zijn nodig om de onderliggende

pathofysiologische mechanismen te ontrafelen, bijvoorbeeld naar interindividuele cortisol gevoeligheid en verschillen in de ontvankelijkheid voor het ontwikkelen van CSC, en de rol van de mineralocorticoïd receptor en de glucocorticoïd receptor en hun effecten op genexpressie in de pathogenese van CSC.

De studies beschreven in dit proefschrift vonden geen enkele rationale voor interventies gericht op persoonlijkheidskenmerken bij CSC. Het zou echter interessant kunnen zijn voor toekomstig onderzoek om vast te stellen of het veranderen van coping-mechanismen en het reduceren van stress (en daarmee mogelijk ook het verminderen van activiteit van de HPA-as) het ziektebeloop van CSC zou kunnen verbeteren. Aangezien het van klinisch belang zou kunnen zijn om patiënten met CS routinematig te screenen op afwijkingen binnen het CSC-spectrum, is verder prospectief onderzoek nodig naar de prevalentie en het natuurlijke beloop van subklinische CSC om te beoordelen of oogheekundige screening onderdeel zou moeten worden van de algemene klinische work-up van patiënten met CS.

Dit proefschrift heeft aangetoond dat de mortaliteit van patiënten met de ziekte van Cushing verhoogd blijft, ondanks langdurige biochemische remissie. Om de overleving van genezen patiënten te verbeteren, zou toekomstig onderzoek zich moeten richten op het identificeren van risicofactoren die bijdragen aan de verhoogde mortaliteit, en uiteindelijk zullen studies naar interventies die deze risicofactoren aanpakken uit moeten wijzen of de verhoogde sterftcijfers kunnen worden teruggedrongen. Met betrekking tot de veranderingen in hersenactivatie van bepaalde hersengebieden bij patiënten die genezen zijn van CS, zoals aangetoond in dit proefschrift, zijn longitudinale studies nodig om inzicht te krijgen in het ontstaan en het beloop van deze veranderingen in hersenactiviteitspatronen en cognitie tijdens actieve ziekte en tijdens de overgang naar remissie, en om na te gaan of alle (visuospatiale) beperkingen verdwijnen na remissie. Het is van speciaal klinisch belang om uit te zoeken of de compenserende verhoogde hersenactiviteit ter normalisatie van cognitieve prestaties bijdraagt aan de gerapporteerde aanhoudende verhoogde prevalentie van stemmingsstoornissen, vermoeidheid, verminderde stressbestendigheid in het dagelijks leven en de verminderde kwaliteit van leven na genezing van CS. Dit zou onderzocht kunnen worden door specifieke gevalideerde morbiditeit- en kwaliteit van leven gerelateerde vragenlijsten toe te voegen aan de longitudinale studies om deze uitkomsten te associëren met de functionele MRI data. En als een bijdrage van de compenserende hersenactiviteit aan persisterende morbiditeit aanneemelijk wordt gemaakt, zou de ultieme stap zijn om te evalueren of psychologische interventies zoals cognitieve gedragstherapie gericht op de balans tussen dagelijkse activiteiten waarbij gebruik gemaakt wordt van die compenserende hersenactiviteit en activiteiten waarbij dit niet/minder het geval is, de persisterende klachten van patiënten zou kunnen verminderen en daarmee de kwaliteit van leven kunnen verbeteren.

Een eerste stap in de onderzoeken die nodig zijn voor het ontwikkelen van richtlijnen voor tromboseprofylaxe bij CS werd in dit proefschrift gezet door de huidige klinische praktijk in de expertise centra in Europa in kaart te brengen. Zowel patiënten als artsen hebben baat bij gerandomiseerde, gecontroleerde studies om de optimale profylactische anticoagulatie strategie vast te stellen. Vragen die beantwoord dienen te worden zijn onder andere: wat zou het medicament van eerste keus zijn, wanneer dient de medicatie gestart te worden, wanneer dient de medicatie

gestaakt te worden, wat te doen met tromboseprofylaxe perioperatief, welke patiënten hebben een verhoogd risico op bloedingscomplicaties en hoe om te gaan met de tromboseprofylaxe bij deze patiënten? Verder zouden toekomstige studies zich moeten richten op het identificeren van additionele risicofactoren voor het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie, om te bepalen welke patiënten zouden profiteren van tromboseprofylaxe en om een zorgvuldige afweging te kunnen maken tussen de bekende hypercoagulabiliteit, mogelijk aanvullende risicofactoren voor trombose en een verhoogd risico op (perioperatieve) bloedingscomplicaties.

Evaluaties van behandel uitkomsten moeten worden uitgevoerd om inzicht te verkrijgen in de prestaties en kwaliteit van zorg, maar ook om optimale individuele behandeling en begeleiding van patiënten mogelijk te maken. Door gebruik te maken van de Outcome Squared methode kunnen verschillende behandelstrategieën vergeleken worden (bijvoorbeeld medicamenteuze therapie versus radiotherapie bij persisterende ziekte). Ook kunnen andere uitkomsten die voor de kwaliteit van leven van patiënten relevant zijn (zoals symptomatologie, ziektelast, functionele uitkomsten) worden toegevoegd aan de vier uitkomst categorieën door de definities van beoogde en nadelige effecten van een behandeling aan te passen. De methode is daarnaast ook geschikt om de uitkomsten van behandelstrategieën waarin meerdere interventies zijn opgenomen te evalueren, in plaats van te concentreren op een enkele interventie. In toekomstig onderzoek kan het integreren van uitkomsten met behulp van de Outcome Squared methode worden gebruikt voor vergelijking tussen centra en studies, op voorwaarde dat identieke definities en uitkomsten worden gebruikt. Op het gebied van hypofyseandoeningen zijn wij van mening dat het gebruik van de Outcome Squared methode van toegevoegde waarde kan zijn voor de evaluatie van de geleverde kwaliteit van zorg, echter internationale consensus met betrekking tot het gebruik van Outcome Squares in uitkomstevaluaties is noodzakelijk om de vergelijkbaarheid van onderzoeken met gedetailleerde focus op uitkomsten na te streven.

## REFERENTIES

1. Noushad, S., et al., Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *International Journal of Health Sciences-Ijhs*, 2021. 15(5): p. 46-59.
2. Yaribeygi, H., et al., The Impact of Stress on Body Function: A Review. *Excli Journal*, 2017. 16: p. 1057-1072.
3. Nater, U.M., N. Skoluda, and J. Strahler, Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Current Opinion in Psychiatry*, 2013. 26(5): p. 440-445.
4. Dickerson, S.S., T.L. Gruenewald, and M.E. Kemeny, When the social self is threatened: Shame, physiology, and health. *Journal of Personality*, 2004. 72(6): p. 1191-1216.
5. Fernandez-Rodriguez, E., P.M. Stewart, and M.S. Cooper, The pituitary-adrenal axis and body composition. *Pituitary*, 2009. 12(2): p. 105-15.
6. Pereira, A.M., J. Tiemensma, and J.A. Romijn, Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 2010. 92 Suppl 1: p. 65-70.
7. Lacroix, A., et al., Cushing's syndrome. *Lancet*, 2015. 386(9996): p. 913-27.
8. Lindsay, J.R., et al., Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(2): p. 447-53.
9. Liew, G., et al., Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013. 41(2): p. 201-14.
10. Carvalho-Recchia, C.A., et al., Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2002. 109(10): p. 1834-7.
11. Conrad, R., et al., [Central serous chorioretinopathy and psychological stress]. *Ophthalmologie*, 2000. 97(8): p. 527-31.
12. Prunte, C. and J. Flammer, Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1996. 121(1): p. 26-34.
13. Nicholson, B., et al., Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*, 2013. 58(2): p. 103-26.
14. van Dijk, E.H., et al., Chronic central serous chorioretinopathy as a presenting symptom of Cushing syndrome. *Eur J Ophthalmol*, 2016. 26(5): p. 442-8.
15. Conrad, R., et al., Alexithymia and emotional distress in patients with central serous chorioretinopathy. *Psychosomatics*, 2007. 48(6): p. 489-95.
16. Chatziralli, I., et al., Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: Multivariate Approach in a Case-Control Study. *Curr Eye Res*, 2017: p. 1-5.
17. Lahousen, T., et al., Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry*, 2016. 70(1): p. 24-30.
18. Wester, V.L., et al., Scalp hair cortisol for diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2017. 176(6): p. 695-703.
19. Hodes, A., et al., Hair cortisol in the evaluation of Cushing syndrome. *Endocrine*, 2017. 56(1): p. 164-174.
20. Yannuzzi, L.A., Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1986. 84: p. 799-845.
21. Yannuzzi, L.A., Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina*, 1987. 7(2): p. 111-31.
22. Baraki, H., et al., [Central serous chorioretinopathy (CSC)]. *Ophthalmologie*, 2010. 107(5): p. 479-92; quiz 493.
23. Liu, B., T. Deng, and J. Zhang, RISK FACTORS FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*, 2016. 36(1): p. 9-19.
24. Wadden, T.A., et al., The Jenkins activity survey: does it measure psychopathology? *J Psychosom Res*, 1983. 27(4): p. 321-5.
25. Tiemensma, J., et al., Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(10): p. E129-41.
26. Tiemensma, J., et al., Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(12): p. E392-402.
27. Gemenetzi, M., G. De Salvo, and A.J. Lotery, Central serous chorioretinopathy: an

- update on pathogenesis and treatment. *Eye (Lond)*, 2010. 24(12): p. 1743-56.
28. Rouvas, A.A., et al., The impact of financial crisis on central serous chorioretinopathy in Greece: is there any correlation? *Eur J Ophthalmol*, 2014. 24(4): p. 559-65.
  29. Goldhagen, B.E. and R. Goldhardt, Diagnosed a Patient with Central Serous Chorioretinopathy? Now What?: Management of Central Serous Chorioretinopathy. *Curr Ophthalmol Rep*, 2017. 5(2): p. 141-148.
  30. Colao, A., et al., Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(8): p. 2664-2672.
  31. Dekkers, O.M., et al., Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(6): p. 2277-84.
  32. Tiemensma, J., et al., Subtle Cognitive Impairments in Patients with Long-Term Cure of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews*, 2010. 31(3).
  33. Ragnarsson, O., et al., Long-Term Cognitive Impairments and Attentional Deficits in Patients with Cushing's Disease and Cortisol-Producing Adrenal Adenoma in Remission. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012. 97(9): p. E1640-E1648.
  34. van Aken, M.O., et al., Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. 90(6): p. 3279-3286.
  35. Siegel, S., et al., Neuropsychological Functioning in Patients with Cushing's Disease and Cushing's Syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2021. 129(3): p. 194-202.
  36. van der Pas, R., et al., Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clinical Endocrinology*, 2013. 78(4): p. 481-488.
  37. Stuijver, D.J., et al., Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011. 9: p. 170-171.
  38. Wagner, J., et al., Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 2019. 9.
  39. deVries, F., Lobatto, D.J., Versteegen, M.J.T., Schutte, P.J., Notting, I.C., Kruit, M.C., Ahmed, S.F., Pereira, A.M., van Furth, W.R., Biermasz, N.R., Outcome Squares integrating efficacy and safety, as applied to functioning pituitary adenoma surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021. Mar 6(dgab138).
  40. Plotz, C.M., A.I. Knowlton, and C. Ragan, The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*, 1952. 13(5): p. 597-614.
  41. Svider, P.F., et al., Inpatient Complications After Transsphenoidal Surgery in Cushing's Versus Non-Cushing's Disease Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2016. 125(1): p. 5-11.
  42. Crespo, I., A. Santos, and S.M. Webb, Quality of life in patients with hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015. 22(4): p. 306-12.
  43. Webb, S.M., et al., Patient-Centered Outcomes with Pituitary and Parasellar Disease. *Neuroendocrinology*, 2020. 110(9-10): p. 882-888.
  44. Crespo, I., et al., Health-related quality of life in pituitary diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015. 44(1): p. 161-70.
  45. Alahmadi, H., et al., Impact of technique on cushing disease outcome using strict remission criteria. *Can J Neurol Sci*, 2013. 40(3): p. 334-41.
  46. Cheng, R.X., et al., A comparison between endoscopic trans-sphenoidal surgery and traditional trans-sphenoidal microsurgery for functioning pituitary adenomas. *J Int Med Res*, 2011. 39(5): p. 1985-93.
  47. Atkinson, J.L., et al., Sublabial transseptal vs transnasal combined endoscopic microsurgery in patients with Cushing disease and MRI-depicted microadenomas. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(5): p. 550-3.