



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Conducting pituitary care: innovation and standardization in a rare disease

Vries, F. de

Citation

Vries, F. de. (2026, April 2). *Conducting pituitary care: innovation and standardization in a rare disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4300457>

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/1887/4300457>

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

14

Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft een aantal onderzoeken met als hoofddoel innovatie en standaardisatie van de zorg voor zeldzame endocriene ziekten en specifiek de perioperatieve zorg voor patiënten met een hypofysetumor.

De hypofyse is een kleine hormoonklier onderaan de hersenen, die net boven de diepe neusholtes ligt, vlak boven de hypofyse kruisen de oogzenuwen elkaar. De functie van de hypofyse is het maken van verschillende hormonen, waarvan de meesten andere hormoonklieren reguleren. Bij een tumor in de hypofyse zijn de symptomen met name afhankelijk van óf er overproductie is van een hormoon, en zo ja, welke. Elk hormoon heeft namelijk zijn eigen effecten en symptomen bij overproductie. De symptomen van hormoonoverproductie beginnen vaak met vage klachten als vermoeidheid en somberheid, maar kunnen ernstig en zelfs levensbedreigend zijn. Als de tumor geen hormonen maakt, openbaart deze zich meestal door druk op de oogzenuwen, waardoor de patiënt slechter gaat zien, of door uitval van productie van hormonen. Al deze klachten kunnen de kwaliteit van leven van patiënten sterk verminderen.

De hoeksteen van de behandeling van hypofysetumoren is het chirurgisch verwijderen hiervan via de neusholte. Dit is minimaal invasieve chirurgie die met een kleine camera en instrumenten wordt verricht. Door ontwikkelingen in de chirurgie is de kans op succes groter en de kans op complicaties kleiner geworden. Er kunnen echter nog steeds verschillende complicaties optreden, zoals de uitval van hormoonproductie door de hypofyse of verlies van reuk of smaak. Wanneer de achterkwab van de hypofyse beschadigd raakt kan deze geen anti-diuretisch hormoon meer afscheiden, waardoor de patiënt zijn urine niet meer kan concentreren en tot wel 8 liter urine per dag produceert.

De behandeling van hypofysetumoren vraagt expertise van verschillende specialisten, die daarom vaak nauw samenwerken. Vaak zijn minimaal een endocrinoloog, een oogarts, een neuroradioloog en een neurochirurg betrokken. Soms wordt hiernaast nog hulp van een KNO-arts of een radiotherapeut gevraagd. In verschillende centra is hierom een zorgpad opgesteld, om de zorg voor hypofysepatiënten te optimaliseren. Steeds vaker wordt hierbij gekeken naar kwaliteit van leven en hoe die zo efficiënt mogelijk kan worden verbeterd. Dit wordt volgens het model van 'waarde gedreven zorg' gedaan. Naast samenwerking binnen expertisecentra wordt er ook tussen deze expertisecentra samengewerkt om de zorg voor patiënten met een zeldzame ziekte te verbeteren. Binnen de Europese Unie gebeurt dit via zeldzame ziekte netwerken; ERNs (European Rare disease Network). De ERN voor zeldzame endocriene ziekten wordt georganiseerd in Endo-ERN.

Dit proefschrift is opgedeeld in 3 delen:

1. Innovatie en standaardisatie in de zorg voor patiënten die hypofysechirurgie ondergaan
2. De eerste stappen in de analyse en standaardisatie van ENDO-ERN en het hierbij betrekken van patiënten
3. Diagnostiek van zeldzame endocriene aandoeningen

Als eerste doel heeft deze thesis het meer betrouwbaar en inzichtelijk maken van de uitkomsten van hypofysechirurgie. Traditioneel worden bij het presenteren van uitkomsten alleen het volledig verwijderen van de tumor, het herstel van overproductie van hormonen, het herstel van oogheelkundige klachten en het optreden van verschillende complicaties beschreven. Vooral bij complicaties worden vaak van elkaar verschillende definities gebruikt. Ook verschilt per situatie het doel van de chirurgie, waardoor niet alle uitkomsten relevant zijn. Hiernaast zijn deze getallen vaak lastig te interpreteren voor patiënten die voor de keuze staan om wel of niet hypofysechirurgie te ondergaan.

Hierom gingen we op zoek naar een manier van rapporteren die recht doet aan het doel van de chirurgie en die makkelijker te begrijpen is voor patiënten. Deze methode wordt beschreven in **hoofdstuk 2 en 3**. Hierbij wordt een opdeling gemaakt in 4 groepen van chirurgische uitkomst gebaseerd op 2 uitkomsten: het wel of niet behalen van het voor de operatie gestelde doel, zoals bijvoorbeeld herstel van hormoonoverproductie of oogheelkundige klachten, en het wel of niet optreden van een langdurige complicatie, zoals hormoonuitval of verlies van reuk. Deze manier van rapporteren kan worden gebruikt voor een heterogene groep patiënten die dezelfde therapie krijgen, maar ook voor kleinere subgroepen. De uitkomsten bleken makkelijk te vergelijken tussen tijdsperiodes, waarbij de effecten van aanpassingen binnen de behandeling te evalueren zijn. Hiernaast zijn deze groepen ook makkelijk te gebruiken bij het voorlichten van patiënten in de spreekkamer.

	No adverse effect		
Intended effect not achieved	IOQ-3: Intermediate outcome Surgical objective not achieved without complication	IOQ-1: Good outcome Achieved surgical objective without complication	Intended effect achieved
	IOQ-4: Poor outcome Surgical objective not achieved and experienced complication	IOQ-2: Intermediate outcome Achieved surgical objective and experienced complication	
	Adverse effect		

Daarnaast wilden we de zorg direct na hypofysechirurgie stroomlijnen en meer uniform maken. Daarvoor zijn 2 processen geanalyseerd. Het proces rondom een van de meest voorkomende complicaties na hypofysechirurgie: diabetes insipidus, en een van de meest ernstige: bijnierinsufficiëntie. In **hoofdstuk 4** gingen we op zoek naar goede formulering van diabetes insipidus. In de internationale literatuur worden namelijk veel verschillende definities gebruikt, wat het vergelijken van uitkomsten tussen centra bemoeilijkt. In dit hoofdstuk worden de mogelijke andere oorzaken van polyurie (een ongebruikelijk hoge urineproductie) na een hypofyseoperatie, de onderliggende oorzaak diabetes insipidus en het natuurlijk beloop hiervan beschreven. Hieruit wordt een voorstel gedaan voor een uniforme definitie en diagnose van deze complicatie zodat er betrouwbare en goed vergelijkbare uitkomsten gerapporteerd kunnen worden. De voorgestelde definitie bestaat uit het optreden van een urineproductie van meer dan 300mL/uur voor tenminste 3 opeenvolgende uren met hierbij verdunde urine en het optreden van tenminste één van de volgende symptomen: enorme dorst, een hoge serum osmolaliteit (een hoge hoeveelheid deeltjes per liter) of een hypernatriëmie (een hoge concentratie natrium in het bloed). Hiernaast wordt een behandelalgoritme gepresenteerd om overbehandeling en langere opnameduur te voorkomen. In **hoofdstuk 5** worden 2 verschillende manieren van testen of de bijnierfunctie van patiënten die hypofysechirurgie hebben ondergaan nog intact is. De eerste manier, die op dat moment werd gebruikt in het LUMC, was de CRH-test. Bij de CRH-test wordt CRH-toegediend en daarna wordt de hoeveelheid en stijging van het cortisol gemeten. CRH is het hormoon dat de hypofyse aanzet tot het aanmaken van ACTH, dat de bijnieren weer stimuleert tot het maken van cortisol. De andere methode is enkel het prikken van een nuchtere cortisolwaarde in de ochtend. Het bleek dat het ochtendcortisol en betrouwbaardere voorspelling gaf van het nog functioneren van de hypofyse-bijnieras dan de CRH-test, met een optimaal afkappunt van 220mmol/L. Bij een cortisolwaarde van lager dan 80mmol/L hadden alle patiënten een bijnierinsufficiëntie en bij een cortisol van hoger dan 365mmol/L trad er alleen in zeer zeldzame gevallen en bij versturende factoren een bijnierinsufficiëntie op. Hierop werd geadviseerd om de CRH-test achterwege te laten, wat veel onnodige kosten scheelt, en iedereen met een ochtendcortisol van lager dan 220mmol/L hydrocortison te laten innemen tot in ieder geval de eerste controleafspraak na hypofysechirurgie.

Het voor de operatie kunnen inschatten van kansen op een goed herstel of juist een gecompliceerd beloop is van belang voor de beslissing van zowel patiënten als zorgverleners. Daarom wilden we naast het overzichtelijk weergeven van uitkomsten ook kijken naar voorspellende bloedwaardes in hypofysepatiënten. In **hoofdstuk 6** wordt onderzocht of serum inflammatiescores potentieel hebben om uitkomsten van hypofysechirurgie te voorspellen. Er werden een aantal scores geïdentificeerd die mogelijk

moeilijk behandelbare adenomen voorspellen. De waarde van deze scores dient nog wel bevestigd te worden in andere cohorten voordat deze bruikbaar zijn in de praktijk.

In **hoofdstukken 7 en 8** worden de eerste uitkomsten van dataverzameling binnen Endo-ERN, het nieuwe Europese netwerk voor zeldzame endocriene ziekten, geanalyseerd. Als eerste hebben we gekeken naar hoeveel patiënten er in de verschillende centra worden behandeld en hoeveel procedures er worden verricht. Toen deze getallen enorm uiteen bleken te lopen, rees het vermoeden dat de definities hiervoor niet overeen komen. Hierom hebben we in **hoofdstuk 7** een vragenlijstonderzoek met de verschillende centra verricht om de gebruikte definities te achterhalen. Hiernaast hebben we hen nogmaals gevraagd het aantal patiënten in te vullen met een gestandaardiseerde definitie en hebben we hen gevraagd welke verschillende gespecialiseerde behandelingen er in hun centrum mogelijk zijn. Hierdoor werd een beter beeld verkregen van de daadwerkelijk verschaftte zorg in de verschillende aangesloten centra. Binnen Endo-ERN wordt patiëntbetrokkenheid hoog gewaardeerd. Er zijn hierom vragenlijsten naar patiënten uitgestuurd over voor welke onderwerpen zij graag meer aandacht willen in toekomstig onderzoek, de uitkomsten hiervan beschrijven we in **hoofdstuk 8**. Het bleek dat patiënten graag meer aandacht willen voor functionele uitkomsten van hun ziekte of behandeling, zoals de mogelijkheid om te kunnen sporten of deel te nemen aan sociale activiteiten. Hiernaast willen ze graag dat lange-termijn effecten van medicatie beter wordt onderzocht.

In de laatste 4 hoofdstukken vragen we de aandacht van zorgverleners voor de moeilijke diagnostiek naar zeldzame endocriene aandoeningen.

In **hoofdstuk 9** presenteren we een casus van gezichtsvelduitval door een hypofyseadenoom waar het niet tijdig herkennen van deze oorzaak waarschijnlijk tot permanente schade heeft geleid. Hiernaast hebben we alle operatieve gezichtsvelddefecten van patiënten met een hypofysetumor getypeerd om te laten zien dat minder dan de helft van de patiënten zich presenteren met de meest typische gezichtsvelduitval: bitemporale hemianopsie. Van de patiënten die eerst een verkeerde diagnose hebben gekregen vatten we de klinische factoren samen om oogartsen te helpen hypofysetumoren alsnog als oorzaak te herkennen.

Een andere zeldzame endocriene aandoening is een ontsteking van de hypofyse: hypofisitis. Van deze ziekte geven we in **hoofdstuk 10** een overzicht van de literatuur. We beschrijven de verschillende oorzaken, diagnostiek, behandeling en uitkomsten. We geven ook aandacht aan hypofisitis als bijwerking van immunotherapie, een nieuwe anti-kankertherapie.

Een andere endocriene bijwerking van veelgebruikte medicatie is opiaat-geïnduceerde endocrinopathie. In de **hoofdstuk 11** vatten we de relevante literatuur hierover samen en analyseren we alle resultaten van studies die het voorkomen hiervan rapporteren. Hieruit bleek dat meer dan de helft van de gerapporteerde mannen die chronisch opiaten gebruiken een verminderde productie van testosteron hebben en dat een op de vijf patiënten een verminderde productie van cortisol heeft. Dit zijn ernstige bijwerkingen waarvan artsen die frequent langdurig opiaten voorschrijven van op de hoogte dienen te zijn.

Als laatste beschrijven we in **hoofdstuk 12** een patiënt die geopereerd is voor een hypofysetumor. Tijdens de operatie bleek dat er sprake was van 2 tumoren van verschillende types die tegen elkaar aan waren gegroeid. Ze werden gescheiden door een laag hersenvlies. Bij kritisch terugkijken bleek op eerdere beeldvorming te zien te zijn dat deze tumoren verschillend aankleurden op de MRI na contrasttoediening. Bij de MRI die vlak voor de operatie werd gemaakt was dit verschil verdwenen. Wij roepen klinici daarom op om voor de operatie alle beschikbare beeldvorming van de tumor nogmaals goed te bekijken.