

UMC's werken samen aan retrospectieve longitudinale cohortstudie

Meer inzicht in beloop MEN-1-syndroom

In de afgelopen 4 jaar brachten twee arts-onderzoekers van het UMC Utrecht het verband in kaart tussen het beloop van het MEN-1-syndroom en factoren zoals genmutaties en geslacht, met als doel de richtlijnen voor behandeling aan te scherpen en te personaliseren. 'Dit is een uniek onderzoek', vindt initiatiefnemer en onderzoeksleider dr. G.D. Valk, werkzaam bij de afdeling Endocrinologie van het UMC Utrecht. 'Dit onderzoek laat zien hoeveel je kunt bereiken door goede samenwerking.'



Nederland telt ongeveer 350 volwassen patiënten met het MEN-1-syndroom (multiplex endocriene neoplasie type 1). Bij patiënten met dit syndroom ontwikkelen tumoren zich in verschillende endocriene organen – soms zelfs op meerdere plekken tegelijk. Dat kan leiden tot allerlei klachten, zoals te snel werkende bijnieren, hypofyse-adenomen en tumoren in de pancreas met kans op metastasen. De ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie van het gen dat codeert voor het eiwit *men1* op chromosoom 11). Een kind van een patiënt met dit syndroom heeft 50 procent kans om het syndroom ook te krijgen. Kinderen met dit syndroom worden al vanaf jonge leeftijd regelmatig gescreend op tumoren.

Representatief onderzoek

Er is, ook in Nederland, vaker onderzoek gedaan naar het MEN-1-syndroom. Diverse centra en onderzoeksgroepen onderzochten eerder hun eigen patiëntenpopulatie. De vraag is echter altijd hoe generaliseerbaar deze onderzoeken zijn voor de gehele patiëntenpopulatie, omdat ieder centrum vanwege specifieke expertise vaak een geselecteerde patiëntenpopulatie heeft. Daarom begon de Dutch MEN-1 Study Group onder aanvoering van internist-endocrinoloog Gerlof Valk in 2008 aan een retrospectieve cohortstudie naar alle patiënten vanaf 1990 van de acht Nederlandse universitaire medische centra (UMC's). 'We verzamelden

alle gegevens over operatieve ingrepen, MRI- en CT-scans, laboratoriumuitkomsten en andere onderzoeken van bijna 90 procent van de totale Nederlandse patiëntenpopulatie in een database. Daarmee hebben we een representatief longitudinaal onderzoek.'

Doelstellingen studie

Valk had bij de opzet van de database diverse doelen voor ogen. 'Allereerst wilden we weten hoe het ziektebeeld er in een landelijk cohort uitziet. Daarnaast wilden we uitzoeken hoe diverse factoren samenhangen met het beloop van de ziekte.' Zo gaan de onderzoekers na of het beloop van de ziekte samenhangt met het geslacht of de aard van de mutatie. Een andere vraag die Valk wil beantwoorden is of het regelmatig screenen op tumoren zorgt voor een betere prognose. Als dat niet zo is, is screenen wellicht geen goed idee, omdat je er bij de patiënten onnodige stress mee veroorzaakt. 'Volgens de nieuwe richtlijnen moet er bij patiënten met het MEN-1-syndroom bijvoorbeeld elke 1 à 2 jaar een MRI van de bovenbuik worden gemaakt om tumoren in de pancreas op te sporen. Deze richtlijnen zijn niet opgesteld op basis van epidemiologisch onderzoek, maar op basis van de meningen van experts. Je kunt je afvragen of die screening voor alle endocriene tumoren wel zo vaak nodig is. Als blijkt dat een tumor er 6 jaar over doet om in volume te verdubbelen en bijna niet metastaseert, dan kun je wellicht minder vaak screenen.'

Dat is dan ook precies het doel van deze studie: richtlijnen opstellen die wel zijn gestoeld op gedegen wetenschappelijk onderzoek. Bovendien kan het koppelen van het beloop van de ziekte aan factoren zoals geslacht en leeftijd bijdragen aan veel richtlijnen die per groep verschillend zijn. Op die wijze kunnen patiënten veel meer zorg op maat krijgen en hoeven ze niet onnodig veel te worden gescreend.

Parel Endocriene Tumoren

De retrospectieve cohortstudie is min of meer afgerond. De eerste resultaten zijn al gepubliceerd in *Annals of Surgery*. Andere artikelen volgen binnenkort. Omdat de daarin beschreven resultaten nog niet zijn gepubliceerd, kan Valk daarover nog niet in detail treden. 'Maar de resultaten zijn heel mooi. Het wordt door de wetenschappelijke wereld al opgepikt als "hot topic". Dat zegt toch wel iets.' Met het afronden van dit onderzoek houdt het werk niet op. 'De bedoeling is dat we soortgelijke onderzoeken gaan doen voor andere endocriene tumoren.' Dat gaat gebeuren in het kader van het Parelnoerinitiatief vanuit de Parel Endocriene Tumoren. De bedoeling is dat er niet alleen

'We gaan soortgelijk onderzoek doen voor andere endocriene tumoren'

landelijke databases worden aangelegd voor longitudinale cohortstudies zoals voor MEN-1 is gedaan. 'We gaan ook databases bouwen waarin we weefsel bewaren na operaties.' Valk hoopt dat endocriene tumoren naar aanleiding van deze onderzoeken beter kunnen worden begrepen en behandeld.

Transparantie en vertrouwen

Valk is enthousiast over de samenwerking tussen de acht UMC's. 'Zo'n samenwerkingsverband is niet niets. Alle artsen moeten transparant zijn over hun behandeling en bereid zijn de gegevens door te geven.' Een dergelijke samenwerking heeft volgens Valk alleen succes als alle betrokkenen dezelfde doelen voor ogen hebben. 'Je moet transparant zijn en elkaar ook iets gunnen. Als iedereen ervoor gaat om de zorg te verbeteren en daarbij vertrouwen heeft in elkaar, gebeuren er mooie dingen.' Daarvan is dit onderzoek een uitstekend voorbeeld. 'Zonder deze samenwerking hadden we zo'n mooi onderzoek nooit kunnen uitvoeren.'

Christine Dirkse, wetenschapsjournalist

Verkoorte productinformatie Androgel. Samenstelling: Een sachet van 5 g bevat 50 mg testosteron. **Indicaties:** Testosteron-ervangende therapie voor hypogonadisme bij de man, veroorzaakt door een tekort aan testosteron dat bevestigd is door klinische gegevens en biochemisch onderzoek. **Contra-indicaties:** Androgel is gecontra-indiceerd in het geval van bekende of vermoede prostaatcarcinoom of mammacarcinoom, in het geval van bekende overgevoeligheid voor testosteron of voor de hulpstoffen van de gel. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Alleen te gebruiken wanneer hypogonadisme (hypen- of hypogonadotrofisch) is aangetoond en wanneer andere etiologieën die aan de symptomen ten grondslag kunnen liggen uitgesloten zijn voordat de behandeling gestart wordt. Het testosteronvrij sachet dient duidelijk aangegeven te zijn aan de hand van klinische verschijnselen en bevestigd te zijn door twee afzonderlijke bepalingen van testosteronconcentratie. Androgel is niet geïndiceerd bij de behandeling van sterilitet of impotentie bij mannen. Voor behandeling dient precisieprostaatantestatie te worden uitgevoerd. Tijdens behandeling moeten de prostaatkluis en binnensprengsel regelmatig worden gecontroleerd (bijvoorbeeld eenmaal per jaar, bij oudere patiënten en risicopatiënten tweemaal per jaar). Androgenen kunnen de progressie van subklinische prostaatcarcinoom en geïndiceerde prostaathyperplasia versnellen. Met voorzichtigheid gebruiken bij kankerpatiënten die het risico lopen op hypercalcemie (en geassocieerde hyperkalciëmie) door hormoonremmers. Bij deze patiënten regelmatig de serumcalciumspiegel controleren. Bij patiënten met ernstige hart-, lever- of nierfunctiestoornissen kan de behandeling ernstige complicaties veroorzaken gekenmerkt door oedeem, al dan niet samenhangend met congestieve hartfalen. In het geval dat de behandeling onverwijd te worden stopgezet. Bovendien kan een darvatische behandeling vereist zijn. Voorzichtig te gebruiken bij patiënten met een scheumische hartziekte. Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken en Androgel dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met hypertensie. Naast laboratoriumonderzoek van de testosteronconcentratie bij patiënten die een langertermijnbehandeling krijgen, dienen de volgende laboratoriumwaarden periodiek gecontroleerd te worden: hemoglobine, hematocriet (om polycytemie op te sporen) en leverfunctiestoornissen. Met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met epilepsie en migraine, daar deze aandoeningen kunnen verslechteren. In de literatuur zijn risico's geassocieerd aan een toename van slaapapnoe tijdens een behandeling met testosteronremmers bij patiënten die behandeld worden voor hypogonadisme, in het bijzonder bij personen met risicofactoren zoals obesitas en een chronische respiratoire pathologie. Een verbetering van de gevoeligheid voor insuline kan worden waargenomen bij patiënten die met androgenen worden behandeld en die als gevolg van de substitutiebehandeling normale testosteronwaarden hebben vertoegen. Bepaalde klinische verschijnselen zoals prikkelbaarheid, nervositeit, gewichtstoename en langdurige of frequente erecties kunnen duiden op een overmatige blootstelling aan androgenen, waardoor de dosering moet worden aangepast. Indien zich bij de patiënt een ernstige reactie voordoet op het gebied waar de gel wordt aangebracht, dan dient de behandeling opnieuw te worden bevestigd en indien nodig te worden stopgezet. Dit middel kan bij de patiënt een positieve reactie teweegbrengen. Vanwege de mogelijke viraliserende effecten dient Androgel niet te worden gebruikt bij vrouwen. Mogelijke overdracht van testosteron indien geen voorzorgsmaatregelen worden genomen, dan kan testosteronvrij sachet andere personen worden overgedragen door middel van een nauw huid-op-huid contact, hetgeen resulteert in toegenomen testosteronconcentraties en mogelijke bijwerkingen (bijvoorbeeld toename van beharing op gezicht en/of lichaam, stembreuk, overgevoeligheid menstruatiecyclus) bij herhaald contact (onopzettelijke androgenexpositie). De arts dient de patiënt te informeren over het risico van testosteronoverdracht en de veiligheidsmaatregelen. Androgel mag niet worden voorgeschreven aan patiënten bij wie een aanzienlijk risico bestaat dat ze zich niet houden aan de veiligheidsvoorschriften (bijvoorbeeld zwaar alcoholisme, druggebruik, ernstige psychiatrische aandoeningen). Deze overdracht wordt vermeden door het gebied waar de gel wordt aangebracht met kleding te bedekken of om voorzorgsmaatregelen te nemen. De volgende voorzorgsmaatregelen worden aanbevolen: voor de patiënt de handen wassen met water en zeep nadat de gel is aangebracht, de zone waar de gel is aangebracht bedekken met een kledingstuk zodra de gel is opgedroogd, een douche nemen voor iedere situatie waarbij een dergelijk contact verwacht kan worden. Personen die niet met Androgel behandeld worden ingevuld van mogelijk huidcontact met huid waarop gel is aangebracht de kledingstukken met water en zeep wassen. Tekenen van androgenexpositie, zoals acne of een verandering in de beharing dienen gemeld te worden. Bij contact met kinderen van 12-jarig of jonger dragen dat de aangebrachte bodem. Zwangere vrouwen dienen ook contact met de plaatsen waar Androgel is aangebracht te vermijden. **Overige informatie:** Allevestus: UR. Vergoedingsstatus: Androgel wordt volledig vergoed. Datum laatste herziening registratieformulier augustus 2002. Registratiehouder: Laboratoires Beaus International, 3, rue Bourg de l'Alain, 75003 Parijs, Frankrijk. Voor inschrijvingen in Nederland: Goodlife Healthcare, Den Haag. info@goodlife-healthcare.com

ENDOCRINOLOGIE
Uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie • www.nve.nl

Adverteren in Endocrinologie

Het NVE-tijdschrift *Endocrinologie* wordt 4 keer per jaar gele door de NVE-leden, internist-endocrinologen, internist-diabetoloog (overige) internisten, kinderarts-endocrinologen, klinisch chemici gynaecologen met subspecialisme endocrinologie.

Dit maakt het tijdschrift een uitstekend medium voor uw (personeels) advertenties!

U hebt in 2013 de mogelijkheid te adverteren in:

Nummer	Verschijningsdatum
Nummer 1	28 februari 2013
Nummer 2	30 mei 2013
Nummer 3	29 augustus 2013
Nummer 4	28 november 2013



Voor de advertentiemogelijkheden, tarieven, kortingen en overige vragen kunt u vrijblijvend contact opnemen met

Cross Advertising
tel.: +31 10 742 10 23
e-mail: gezondheidszorg@crossadvertising.nl

Meer informatie is ook te raadplegen op www.crossadvertising.nl