

Cornelie D. Andela

UNDERSTANDING CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH PITUITARY DISEASE

a biopsychosocial
approach



Een samenvatting van,
een introductie in
het proefschrift van
Dr. Cornelie Andela

Oktober 2017

CURRICULUM VITAE

Cornelie Duifke Andela werd geboren op 25 mei 1989 te Mons (België). Zij groeide op in Scheveningen waar zij in 2007 haar Gymnasium diploma behaalde aan het Vrijzinnig Christelijk Lyceum. In datzelfde jaar begon zij met de studie Psychologie aan de Universiteit van Leiden. Tijdens haar Master Klinische Neuropsychologie liep zij stage op de afdeling Ouderengeneeskunde van het Bronovo ziekenhuis in Den Haag en deed zij haar wetenschapsstage bij de afdeling Endocrinologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

In 2011 studeerde zij af, waarna zij vrijwel direct startte met haar promotieonderzoek bij de afdeling Endocrinologie van het LUMC onder leiding van Dr. N.R. Biermasz, Prof. A.A. Kaptein en Prof. A.M. Pereira. Zij presenteerde de onderzoeksresultaten op verschillende nationale en internationale congressen. Hiervoor werden haar enkele reisbeurzen toegekend. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in dit proefschrift. In 2015 is zij naast de afronding van haar promotieonderzoek begonnen met de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Leiden. Per september 2017 zal zij beginnen met haar coschappen aan het LUMC.



STELLINGEN BEHORENDE BIJ HET PROEFSCHRIFT

Understanding clinical outcome in patients with pituitary disease: a biopsychosocial approach

1. Patients exposed to an episode of transient hypercortisolism show structural alterations in both grey and white matter that are accompanied by functional changes in task conditions even after long-term remission (this thesis).
2. The increased hair cortisol levels found in (male) patients with adrenal insufficiency suggest presence of (temporary) suprphysiological cortisol levels during the current considered “physiological” glucocorticoid replacement schemes (this thesis).
3. Patients with glucocorticoid replacement therapy for adrenal insufficiency show psychological morbidity and mild cognitive impairments (this thesis).
4. Patients with pituitary disease benefit from a self-management intervention in terms of enhanced self-efficacy (this thesis).
5. Focus groups have the potential to access forms of knowledge other methods cannot (Wellings et al., 2000) and generate completely unexpected or novel knowledge (Wilkinson, 1998) (from Braun & Clarke, 2013).
6. It is difficult to identify a control intervention for behavioural treatment trials that is inactive but equally credible (Whitehead, Gastroenterology 2004).
7. Given that biological and physiological factors have an inconsistent relationship to symptoms; it is unlikely that treatments directed at biological and physiological factors alone, even if they can be identified, will be fully effective in the relief of symptoms (Wilson and Cleary, JAMA 1995).
8. Physiological measures should not predominate in the examination of patient well-being.
9. When one is sick....two need help (Randall, JAMA 1993).
10. Performing a PhD research project about self-management requires self-management.

UNDERSTANDING CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH PITUITARY DISEASE: A BIOPSYCHOSOCIAL APPROACH

Proefschrift (samenvatting)
ter verkrijging van
de graad van Doctor aan de Universiteit Leiden,
op gezag van Rector Magnificus prof.mr. C.J.J.M. Stolker,
volgens besluit van het College voor Promoties
te verdedigen op donderdag 28 september 2017
klokke 15:00 uur
door
Cornelie Duifke Andela
geboren te Mons (België)
in 1989



Het proefschrift heeft het volgende colofon:

The studies described in this thesis were performed at the Department of Medicine, division of Endocrinology, Center for Endocrine Tumors Leiden, of the Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands.

Author Cornelie D. Andela

Cover image iStock

Printed by Optima Grafische Communicatie, Rotterdam, the Netherlands

Copyright © 2017, Cornelie Duifke Andela, Leiden, the Netherlands

All rights reserved. No part of this thesis may be reproduced, stored in retrieval system of any nature, or transmitted in any form or by any means without prior permission of the author.

For publication of this thesis financial support of Ipsen Farmaceutica B.V., Pfizer B.V., Goodlife Healthcare B.V., Chipsoft is gratefully acknowledged.

ISBN: 978-94-92683-74-8

Wij danken Cornelie Andela voor haar toestemming om deze samenvatting uit te mogen brengen.

Oktober 2017

ENDOCRIENE ZIEKTEN: VERDER KIJKEN DAN ALLEEN HORMOONSPIEGELS

In de dagelijkse klinische praktijk gaat het bij de behandeling van endocriene ziekten vooral om het normaliseren van de hormoonspiegels. Hormoonspiegels in serum, plasma en/of urine vormen voor artsen de belangrijkste parameters om iets te kunnen zeggen over de ziektestatus en het beloop daarvan. Hormoonbepalingen vertellen echter niet het hele verhaal. Om te beginnen weerspiegelt de hoeveelheid hormoon in bloed of urine niet per se de hoeveelheid hormoon in de weefsels en organen. Bovendien leidt een behandeling die de hormoonspiegels normaliseert niet altijd tot het verdwijnen van alle klachten. In haar proefschrift beschrijft dr. Cornelia Andela de gezondheid van mensen met de ziekte van Cushing en mensen met een bijnierinsufficiëntie vanuit een biopsychosociale benadering. Dat betekent verder kijken dan de hormoonspiegels en ook kijken naar de psychologische en sociale status van de patient.

Op basis van de bestaande wetenschappelijke literatuur constateert Andela allereerst dat er bij mensen met actieve ziekte van Cushing enkele veranderingen zijn opgetreden in de structuur en de werking van de hersenen. Zo is het volume van de hippocampus (belangrijk voor het geheugen) gemiddeld kleiner, neemt het totale volume van het brein sneller af in de tijd en is er in sommige delen van de hersenen sprake van minder activiteit dan bij gezonde mensen. Ook vertonen sommige delen van de hersenen van mensen met actieve ziekte van Cushing vergeleken met gezonde mensen minder activiteit als hen gevraagd wordt de gezichtsuitdrukking op getoonde foto's te beschrijven. Als door behandeling van de ziekte de overmatig cortisolproductie is verdwenen, nemen het volume van de hippocampus en de hersenactiviteit weer toe en stopt de versnelde afname van het totale hersenvolume. Echter, sommige structurele afwijkingen en afwijkende hersenactiviteiten lijken ongevoelig voor de behandeling. Andela laat zien dat mensen bij wie de ziekte van Cushing al lange tijd onder controle is gemiddeld meer last hebben van depressieve klachten, angst, sociale fobieën, apathie en haperende kennisverwerving en -verwerking (cognitie) dan gezonde mensen. Dit suggereert dat de overmatige cortisol aanmaak tijdens de actieve fase van de ziekte van Cushing onherstelbare veranderingen aanbrengt in de hersenen.

Andela onderzocht vervolgens bij mensen met een bijnierinsufficiëntie de mate van blootstelling aan cortisol over langere tijd door bij hen de hoeveelheid cortisol in het hoofdhaar te meten. Op deze manier toonde zij aan dat mensen die wegens een bijnier insufficiëntie hydrocortison slikken meer cortisol in hun hoofdhaar hebben dan gezonde mensen en ook meer cortisol in hun hoofdhaar hebben als mensen met een hypofyse aandoening zonder bijnier insufficiëntie. Dit suggereert dat de mensen met een bijnier insufficiëntie mogelijk chronisch worden overbehandeld met hydrocortison, ondanks dat met de voorgeschreven dosis hydrocortison een 'natuurlijke' cortisolspiegel wordt nagestreefd. Voordat echter op basis van deze studie een dergelijke ferme conclusie getrokken kan/mag worden, is het nodig eerst te bewijzen dat een verhoogde hoeveelheid cortisol in het hoofdhaar een goede afspiegeling is van een langdurig verhoogde blootstelling aan cortisol in de weefsels en organen van de patiënten. Overigens vond Andela dat de hoeveelheid cortisol in het hoofdhaar bij mannen met bijnierinsufficiëntie gemiddeld hoger is dan dat bij vrouwen met een bijnierinsufficiëntie ondanks dat zij eenzelfde dagelijkse dosis hydrocortison innamen. Dit verschil in cortisol in het hoofdhaar tussen mannen en vrouwen was alleen aanwezig bij de mensen die hydrocortison gebruiken en niet bij gezonde mannen en vrouwen. Daarnaast vond Andela dat een hogere waarde voor cortisol in het hoofdhaar bij mannen wel en bij vrouwen niet gepaard ging met een hogere Body Mass Index (BMI). Dit suggereert dat overbehandeling met hydrocortison bij mannen van invloed is op de (vet)stofwisseling.

Aan de hand van een onderzoek bij 120 mensen met een bijnierinsufficiëntie die dagelijks een vaste hoeveelheid hydrocortison gebruikten, toont Andela aan dat deze mensen een lagere kwaliteit van leven ervaren dan gezonde mensen. De patiënten melden onder andere een minder goede lichamelijke conditie, meer pijn, meer lichamelijke en geestelijke vermoeidheid, meer depressieve klachten en angstgevoelens en een slechter sociaal leven. Daarbij geldt dat hoe hoger de dagelijkse dosis hydrocortison, des te sterker de kwaliteit van leven van de patiënten verminderd was (ten opzichte van gezonde mensen). Het verband tussen kwaliteit van leven en de hoeveelheid cortisol in het hoofdhaar was echter veel minder sterk. Hieruit concludeert Andela dat de mate van vermindering van kwaliteit van leven niet zozeer het gevolg is van de continue blootstelling aan meer cortisol, maar dat mensen die een hogere dosis hydrocortison gebruiken ernstiger ziek zijn en daardoor meer

(lichamelijke en psychische) klachten hebben. In een aanvullende studie toonde Andela aan dat mensen met een bijnier insufficiëntie die dagelijks hydrocortison gebruiken gemiddeld iets minder goede cognitieve vaardigheden hebben dan gezonde mensen. Met name het geheugen voor beelden en geluiden is minder goed, evenals hun vermogen om snel opdrachten te kunnen uitvoeren. Anderzijds blijken de mensen met een bijnierinsufficiëntie beter in staat zich te concentreren en taken te verrichten die een hoge mate van aandacht vereisen.

Cortisol speelt via de binding aan zowel mineraalcorticoid als glucocorticoid receptoren een cruciale rol in de werking van het centraal zenuwstelsel. Voor een optimale aanpassing van het lichaam aan (lichamelijke of psychische) stress is een goede balans tussen de activering van deze beide typen receptoren nodig. Een goede illustratie hiervan vormen mensen met actieve ziekte van Cushing: de continue verhoogde aanmaak van cortisol gaat gepaard met het frequent vóórkomen van ernstige psychische klachten als depressies en angstaanvallen, zelfs nadat de overmatige aanmaak van cortisol een halt is toegeroepen. Door 54 mensen met een bijnierinsufficiëntie die dagelijks een vaste hoeveelheid hydrocortison gebruikten te vergelijken met 54 gezonde mensen, kon Andela aantonen dat ook mensen met een bijnier insufficiëntie gemiddeld meer psychische klachten hebben, zoals zich (geestelijke en lichamelijk) geïrriteerd en geprikkeld voelen, en/of zich depressief voelen. De geestelijke klachten en beleefde vermindering van de kwaliteit van leven bleken sterk samen te hangen met de dagelijkse dosis hydrocortison (hoe meer hydrocortison, des te meer – of ernstigere – klachten). De dagelijkse hoeveelheid hydrocortison hield bovendien verband met persoonlijkheidskenmerken als identiteitsproblemen, compulsiviteit, verminderde expressiviteit, gedragsproblemen, narcisme, sociaal ontwijkingsgedrag en moeite met sociale hechting. Ook in deze studie kan echter niet geconcludeerd worden dat de inname van hydrocortison de oorzaak is van deze persoonlijkheidskenmerken. Het kan evenzo goed zijn dat juist de patiënten met psychische problemen ernstiger ziek zijn en een hogere dosis hydrocortison nodig hebben.

Om verder uit te zoeken welke factoren bepalend zijn voor de kwaliteit van leven van patiënten met een hypofyse aandoening (ziekte van Cushing, niet-functioneel hypofyse adenoom, acromegalie of prolactinoom), organiseerde Andela zogeheten focusgroepen, bijeenkomsten met patiënten. Deze gesprekken leverden enkele thema's op die momenteel niet aan de orde komen in de bestaande kwaliteit-van-leven vragenlijsten voor mensen met een hypofyse aandoening. Zoals beperkingen van het gezichtsvermogen, vragen ten aanzien van een kindwens, angst om flauw te vallen, angst dat de hypofysetumor weer terug komt, paniek, aanhoudende gedachten, problemen met een veranderde persoonlijkheid, boosheid, jaloezie, verdriet, frustratie, moeilijkheden bij de communicatie over de aandoening, onbegrip vanuit de omgeving en het kleiner worden van het sociaal netwerk. Andere factoren die mogelijk een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven zijn het minder goed kunnen omgaan met de ziekte (coping), het hebben van negatieve gedachten over de ziekte en negatieve opvattingen over de medicatie (bijvoorbeeld angst voor bijwerkingen en/of opzien tegen levenslang medicijngebruik) en het ervaren van gebreken in de geleverde zorg. Voorbeelden van dat laatste zijn: onvoldoende geïnformeerd worden over de ziekte en behandeling, geen luisterend oor vinden voor sommige klachten, gebrek aan ondersteuning bij het leren omgaan met stress, gebrek aan adviezen over leefstijl, dieet en/of medische sportbeoefening, enz.).

Aanvullend onderzocht Andela met behulp van focusgroepen ook de opvattingen van de partners van patiënten met een hypofyse aandoening. Zij zijn immers de belangrijkste personen in het sociale netwerk van de patiënt. De partners rapporteerden ongerustheid ten aanzien van de ziekte [Zullen er nieuwe klachten ontstaan; worden de huidige klachten erger?] en negatieve opvattingen ten aanzien van de medicijnen [Wat als de medicijnen op gegeven moment niet meer werken?]. Daarnaast gaven de partners aan het lastig te vinden met de ziek(t)e om te gaan [Het is lastig te bepalen wanneer je je partner moet troosten en opbeuren en wanneer je je partner moet aansporen de schouders eronder te zetten], dat de ziekte de relatie onder druk zet, onbegrip in de familie- en vriendenkring [Mensen zeggen; het is niet levensbedreigend, dus het valt wel mee]. Ook de partners wijzen op gebreken in de geleverde zorg. Deze bevindingen onderstrepen dat de zorg voor mensen met een hypofyse aandoening zich niet moet beperken tot alleen de patiënten zelf, concludeert Andela daarom.

Op basis van de onderwerpen die tijdens de focusgroepen naar boven kwamen, ontwierp Andela vervolgens een specifieke vragenlijst die als 'meetlat' kan dienen voor de kwaliteit van leven bij patiënten met een hypofyse aandoening. Deze meetlat, de Leiden Bother and Needs Questionnaire for Pituitary disease – kortweg LBNQ-Pituitary – brengt de kwaliteit van leven in kaart aan de hand van 26 items verdeeld over 5 klassen: stemmingsproblemen, opvattingen over de ziekte, seksueel functioneren, lichamelijke en geestelijke klachten, en het sociaal functioneren. Met behulp van deze vragenlijst kunnen zorgverleners nauwkeurig nagaan in welke mate en op welke gebieden de patiënten problemen ondervinden en hulp nodig hebben. Andela ontwierp en testte ten slotte ook een programma dat patiënten en hun partners kan helpen een betere kwaliteit van leven te bereiken. Dit programma – het Patient and Partner Education Programme for pituitary disease, kortweg PPEP-Pituitary – bestaat uit 8 wekelijkse sessies van 90 minuten waarin telkens een specifiek thema wordt besproken. Deze thema's zijn achtereenvolgens: achtergrondinformatie over de ziekte, de eigen situatie in kaart brengen ('zelfmonitoren'), algemene gezondheidsvoorlichting, omgaan met stress, omgaan met angst en/of depressieve gedachten, sociale competentie (wat kan ik?), sociale steun en een evaluatie). De patiënten en hun partners volgen het programma gescheiden van elkaar. Een eerste studie toonde aan dat de stemming van patiënten die het programma volgden na elke sessie verbeterde, behalve tijdens sessie 1. Bij de partners verbeterde de stemming alleen tijdens de laatste drie sessies. Na het volgen van het programma rapporteerden de patiënten meer zelf-effectiviteit; dit was na 6 maanden nog steeds zichtbaar. Daarnaast rapporteerden patiënten direct na het volgen van het programma minder last te hebben van stemmingsproblemen. Dit effect was 6 maanden later verdwenen. De partners rapporteerden na het programma meer vitaliteit en dit effect was na 6 maanden nog steeds zichtbaar. Daarnaast gaven de partners 6 maanden na het volgen van het programma nog steeds aan minder depressieve klachten te hebben en meer controle over de behandeling te ervaren.

Al met al, concludeert Andela in haar proefschrift, benadrukken deze studies dat het bereiken van een stabiele medische situatie bij een hypofyse aandoening niet betekent dat de patiënt ook geheel klachtenvrij is. Er blijven nog tal van – veelal psychische en sociale – problemen over die bijdragen aan een verminderde kwaliteit van leven van de patiënt. De biopsychosociale benadering maakt zichtbaar dat de aanhoudende verminderde kwaliteit van leven van de patiënt verklaard kan worden uit andere factoren dan afwijkende hormoonspiegels, namelijk psychische klachten en sociale problemen. Dit betekent dat voor het verbeteren van de kwaliteit van leven van mensen met een hypofyse aandoening niet alleen een optimale biomedisch behandeling nodig is, maar er ook aandacht moet zijn voor de aanpak van de psychosociale kanten van de ziekte. Het PPEP-Pituitary programma is hierbij een goed hulpmiddel.



SLOTOPMERKINGEN

Dit proefschrift beschrijft de gezondheidsuitkomsten van hypofyse ziekten vanuit een biopsychosociaal benadering. Uit de studies beschreven in dit proefschrift kunnen we concluderen dat:

- Patiënten na langdurige remissie van die ziekte van Cushing structurele en functionele veranderingen hebben in het brein die gepaard gaan met psychologische morbiditeit.
- Patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie worden blootgesteld aan verhoogde systemische cortisol niveaus zoals cortisol niveaus gemeten in hoofdhaar.
- Mannelijke patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie hebben hogere haar cortisol niveaus dan vrouwelijke patiënten terwijl zij dezelfde dosis gebruiken.
- Patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie psychologische morbiditeit rapporteren en beperkingen in kwaliteit van leven.
- In patiënten met bijnier insufficiëntie zijn beperkingen in kwaliteit van leven geassocieerd met een hogere hydrocortison inname en worden minder gereflecteerd door cortisol niveaus gemeten in hoofdhaar.
- Patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie laten milde cognitieve beperkingen zien in het geheugen en executief functioneren.
- Bij patiënten met bijnier insufficiëntie een hogere hydrocortison inname geassocieerd is met meer psychologische morbiditeit, meer maladaptieve persoonlijkheidstrekken en meer beperkingen in kwaliteit van leven.
- Patiënten met een hypofyse ziekte rapporteren beperkingen in kwaliteit van leven, die verbeteren na behandeling, maar niet lijken te normaliseren.
- Meer zorgen en sterke opvattingen over de noodzaak van medicatie in patiënten met acromegalie zijn geassocieerd met negatieve ziekte percepties en slechtere ziektespecifieke kwaliteit van leven.
- Partners van patiënten met een hypofyse ziekte rapporteren een negatieve impact op hun dagelijks leven.
- Patiënten rapporteren meer zelfeffectiviteit na het volgen van PPEP-Hypofyse.
- Partners van patiënten rapporteren een positief effect op aspecten van hun kwaliteit van leven na het volgen van PPEP-Hypofyse.

De studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat ondanks dat patiënten in een stabiele medische conditie zijn, er gezondheidskwesties kunnen zijn op elk niveau van het Wilson-Cleary model. Door gebruik te maken van dit model wordt inzichtelijk dat de aanhoudende klachten verklaard en/of veroorzaakt kunnen worden door problemen in elke stadium van dit model. Hiermee geeft het ook inzicht in de grote variatie aan klinische uitkomsten tussen patiënten, waarbij sommige patiënten bijna dagelijks te kampen hebben met ernstige beperkingen, terwijl anderen dit niet ervaren of slechts licht zijn aangedaan. Het benadrukt dat een verbetering in kwaliteit van leven bij patiënten met een hypofyse ziekte optimale biomedische behandeling vraagt om zo de cascade aan verbeteringen in gezondheidsuitkomsten in gang te zetten. Verdere verbetering in kwaliteit van leven kan worden bevorderd door een hypofyse-specifiek zorgpad, waar PPEP-Hypofyse deel van uitmaakt. Op deze manier kunnen zowel karakteristieken van patiënt, als van de (gezondheidszorg) omgeving positief worden beïnvloed, met het uiteindelijke doel kwaliteit van leven van patiënten met een hypofyse ziekte te optimaliseren.

De zorg voor mensen met een verstoorde cortisol-huishouding (binnen BijnierNET denken we dan vooral aan hypofyse- en bijnierpatiënten) is de laatste decennia op een hoog niveau gekomen, mede dankzij een steeds vaker gehoorde vraag om aandacht voor een betere kwaliteit van zorg.

In veel gevallen heeft dat in de afgelopen jaren geleid tot een perfectionering van vooral de somatische zorg voor deze groep patiënten, dus vooral aandacht voor het lichaam. Er kwamen betere mogelijkheden voor laboratoriumonderzoek, de medicatie werd beter geregeld, de voorlichting werd op een hoger peil gebracht, de hydrocortison nood-injectie kwam beter beschikbaar en dichterbij de patiënt, de mantelzorger werd meer, vooral vaker betrokken bij het proces van ziek zijn, er werd gewerkt aan andere vernieuwende vormen van voorlichting, kortom veel is er ten goede verbeterd.

Slechts weinigen waren echter in staat de psychische gevolgen van deze hypofyse- en bijnierziekten goed in kaart te brengen, en er daarna ook nog “maat & getal” aan toe te voegen zonder te vervallen in persoonlijke verhalen. We zagen dat er meer moet zijn dan alleen de somatische oplossingen voor deze problemen. Het wachten was op een betere onderbouwing en goede adviezen van mensen uit aanpalende domeinen en met andere competenties.

Die adviezen liggen er nu. Lees de veertien hoofdstukken uit het proefschrift van Cornelia Andela en u bent een stap dichterbij de oorzaak van de schommelingen en de differentiatie in het welzijn van mensen met cortisol problemen en de psychische gevolgen n.a.v. de ziekte. Allemaal zaken die een verkeerde balans van cortisol en andere hormonen in het lichaam teweeg kan brengen. Let op, het betreft niet alleen een verkeerde balans van cortisol, maar ook van aldosteron, adrenaline, schildklierhormoon, mannelijk en vrouwelijk hormoon, en bijvoorbeeld insuline.

Met deze samenvatting van het proefschrift van Cornelia Andela hebben we getracht de strekking van de onderzoeken en de daaruit voortvloeiende publicaties, dichterbij de geïnteresseerden te brengen in een meer alledaags woordgebruik.

Deze samenvatting is niet bedoeld om enig woord of advies uit het promotieonderzoek te vervangen, nee het is bedoeld om u in een paar bladzijden geïnteresseerd te krijgen in het belangwekkend onderzoek en de publicatie(s) van Cornelia Andela.

Meer informatie: www.bijniernet.nl/medische-publicaties-oraties-en-proefschriften/

Deze samenvatting kwam tot stand dankzij een heleboel mensen, niet in de laatste plaats dankzij de welwillende medewerking van Cornelia Andela zelf en haar (co)promotores Alberto Pereira, Nienke Biermasz en Ad Kaptein van het LUMC.

De samenvatting werd geschreven door Marten Dooper, de vertalingen werden geleverd door Peggy van Schaik, het grafisch werk werd gedaan door Jacob van den Hoek en de logistieke begeleiding was in handen van Johan G. Beun.

BijnierNET is veel dank verschuldigd aan haar partners die het (financieel) mogelijk maakten dat deze samenvatting werd geschreven, de opmaak mogelijk werd en de eerste prints beschikbaar kwamen. Dit alles was mogelijk mede dankzij bijdragen van :

Afdeling Interne Geneeskunde van het LUMC
Nederlandse Hypofyse Stichting
Bijniervereniging NVACP
BijnierNET

www.lumc.nl
www.hypofyse.nl
www.nvacp.nl
www.bijniernet.nl