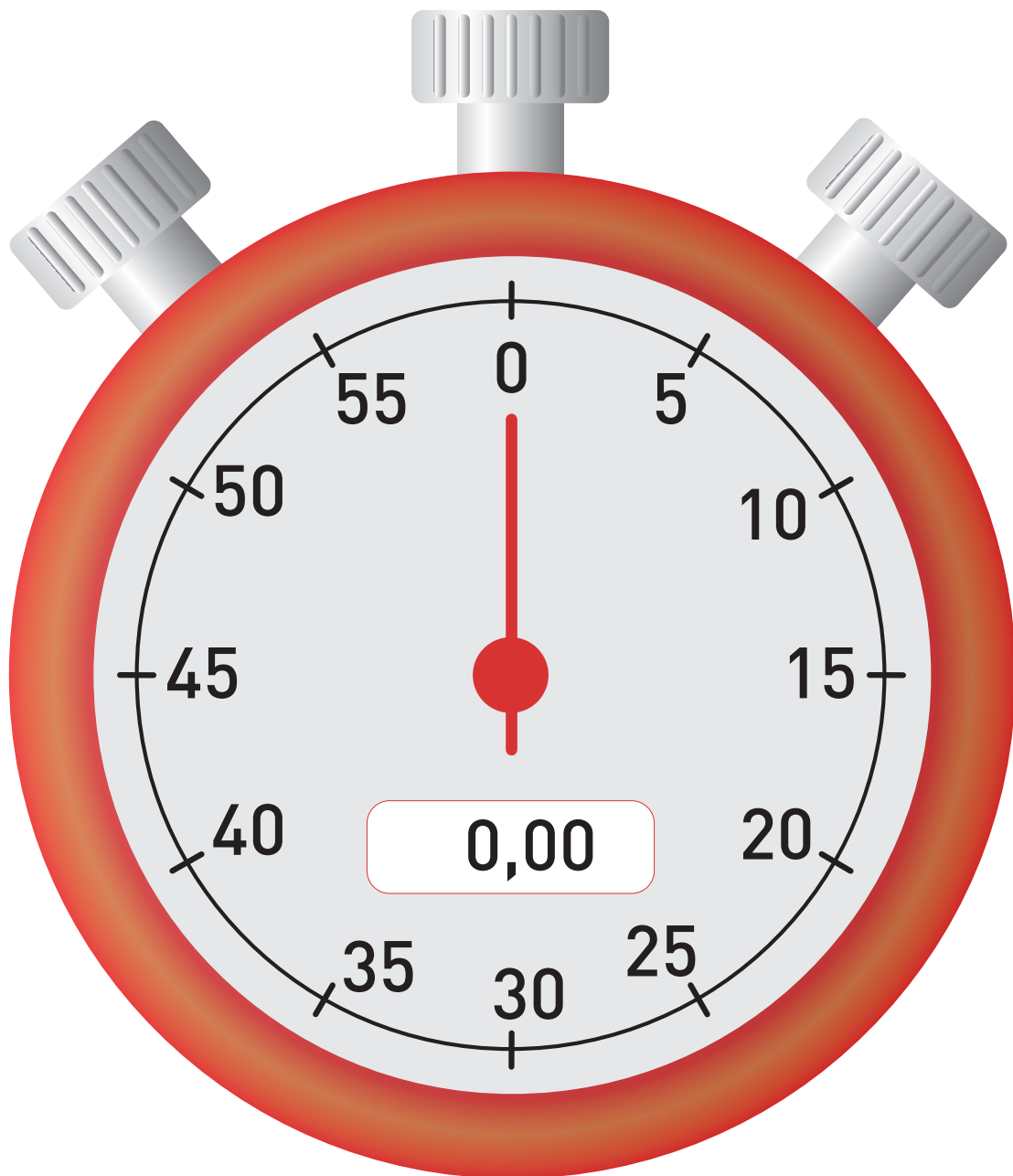


De nulmeting

De huidige zorg in Nederland
voor mensen met een bijnieraandoening
in kaart gebracht



Colofon

Uitgave:

Stichting BijnierNET 2016

Fazantpad 3

3766 JH Soest

info@BijnierNET.nl

www.BijnierNET.nl

www.adrenals.eu

Tekst:

Alida Noordzij, Lianne Smans, Ad Hermus

Ontwerp:

Wil Scholten



*Deze nulmeting werd vooral mogelijk gemaakt
door een belangrijke financiële bijdrage van
Zilveren Kruis zorgverzekeraar.*

*Deze tekst is met de grootst mogelijke zorg samengesteld,
maar kan desondanks onjuistheden bevatten.*

U bent vrij om te citeren, maar alleen onder bronvermelding; "Nulmeting BijnierNET, 2016".

BijnierNET is geregistreerd bij de Kamer van Koophandel onder nummer 62347543

Inhoud

Voorwoord	5
Werkwijze nulmeting	6
Uitwerking knelpuntenanalyse bijnierschorsinsufficiëntie	7
Stap 1: Onderwerpskeuze	7
Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp	7
Stap 3: Inventarisatie van knelpunten	8
1. <i>Literatuuronderzoek en richtlijncommentaar</i>	9
2. <i>NIVEL onderzoek</i>	8
3. <i>Onderzoek digitaal forum Bijniervereniging NVACP</i>	13
4. <i>Focusgroep</i>	15
Stap 4: Prioriteren van knelpunten	21
Analyse van de overeenkomsten en verschillen in prioriteit van knelpunten tussen zorgvrager en zorgverlener	29
Stap 1 analyse: Top 10 van knelpunten voor zorgvrager en -zorgverlener	30
Stap 2 analyse: Komen tot een eerste shortlist	31
Uitwerking knelpuntenanalyse adrenogenitaal syndroom	33
Stap 1: Onderwerpskeuze	33
Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp	33
Stap 3: Inventarisatie van knelpunten	36
1. <i>Uitwerking literatuuronderzoek en richtlijncommentaar</i>	36
2. <i>NIVEL rapport volwassenen met AGS 2005</i>	42
3. <i>NIVEL rapport kinderen met AGS en hun ouders 2010</i>	43
4. <i>Digitaal forum</i>	45
Stap 4: Prioriteren van knelpunten	48
Analyse: Komen tot een eerste shortlist	60
Uitwerking knelpuntenanalyse Cushing	62
Stap 1: Onderwerpskeuze	62
Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp	62
Stap 3: Inventarisatie van knelpunten	65
1. <i>Literatuuronderzoek en richtlijncommentaar</i>	65
2. <i>NIVEL rapport volwassenen met Cushing</i>	78
3. <i>Digitaal discussieforum</i>	80
Stap 4: Prioriteren van knelpunten	82
Analyse: Komen tot een eerste shortlist	105

Uitwerking knelpuntenanalyse primair hyperaldosteronisme	107
Stap 1: Onderwerpskeuze	107
Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp	107
Stap 3: Inventarisatie van knelpunten	111
1. <i>Uitwerking literatuuronderzoek en richtlijncommentaar</i>	111
2. <i>Digitaal forum</i>	122
Stap 4: Prioriteren van knelpunten	124
Analyse: Komen tot een eerste shortlist	134
 Uitwerking knelpuntenanalyse feochromocytoom	 136
Stap 1: Onderwerpskeuze	136
Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp	136
Stap 3: Inventarisatie van knelpunten	143
1. <i>Literatuuronderzoek en verzameling richtlijncommentaren uit het veld</i>	144
2. <i>Digitaal forum</i>	154
Stap 4: Prioriteren van knelpunten	155
Analyse: Komen tot een eerste shortlist	162
 Samenvatting knelpuntenanalyse	 164
 Conclusies	 165
 Uitwerking gestructureerde diepte-interviews	 171
<i>Bijdrage knelpuntenanalyse BijnierNET door</i>	
<i>IQ Scientific Institute for Quality of Healthcare te Nijmegen, 05-07-2016</i>	

Voorwoord

BijnierNET is een samenwerkingsverband tussen de Bijniervereniging NVACP en de afdelingen endocrinologie van de UMC's en een aantal STZ ziekenhuizen. Het doel van BijnierNET is om patiënten, zorgverleners en mantelzorgers elkaar (virtueel) te laten ontmoeten, ervaringen uit te wisselen en de kennis rond de zorg voor bijnierpatiënten op een hoog peil te houden, en zo mogelijk op een hoger peil te brengen.

BijnierNET is van mening dat iedere patiënt in Nederland met een bijnieraandoening moet kunnen rekenen op zorg van hoge kwaliteit. Om de zorg te kunnen verbeteren, moet eerst de huidige zorg goed in beeld worden gebracht. Een van de eerste taken van BijnierNET was daarom ook om de huidige zorg, zoals die nu aan mensen met bijnieraandoeningen in de academische ziekenhuizen, STZ ziekenhuizen en perifere ziekenhuizen in Nederland wordt gegeven, in kaart te brengen.

Daartoe is in samenwerking met IQ Scientific Institute for Quality of Healthcare te Nijmegen een nulmeting uitgevoerd van de zorg voor mensen met bijnierschorsinsufficiëntie, het adrenogenitaal syndroom (AGS), Cushing, primair hyperaldosteronisme en feochromocytoom.

In dit verslag worden de verschillende onderdelen van de nulmeting per bijnieraandoening belicht. Tenslotte volgt een conclusie van de nulmeting en aanbevelingen voor het gebruik van de nulmeting bij de ontwikkeling van een kwaliteitsstandaard bijnieraandoeningen.

Werkwijze nulmeting

De nulmeting van de zorg voor mensen met bijnieraandoeningen is opgebouwd uit twee onderdelen.

Onderdeel 1: Knelpuntenanalyse bijnieraandoeningen

Het eerste onderdeel van de nulmeting bestaat uit een uitgebreide knelpuntenanalyse van de zorg vanuit het perspectief van patiënten, mantelzorgers, zorgverleners, wetenschappers en vanuit bestudering van richtlijnen en andere relevante literatuur. Voor alle bijnieraandoeningen werd hetzelfde proces doorlopen.

Stap 1: Onderwerpskeuze (definitie bepaling)

Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp

- Definitie
- Oorzaken
- Gevolgen
- Epidemiologie

Stap 3: Inventarisatie van knelpunten in de zorg vanuit verschillende perspectieven en informatiebronnen, analyse en prioritering.

Onderdeel 2: Gestructureerde diepte-interviews met patiënten

Uitwerking knelpuntenanalyse bijnierschorsinsufficiëntie

In dit hoofdstuk wordt de knelpuntenanalyse van bijnierschorsinsufficiëntie beschreven.

Stap 1: Onderwerpskeuze

Definitiebepaling bijnierschorsinsufficiëntie

Er bestaan verschillende vormen van bijnierschorsinsufficiëntie:

- Primaire bijnierschorsinsufficiëntie: dysfunctie van de bijnieren
- Centrale bijnierschorsinsufficiëntie
 - Dysfunctie van de hypothalamus: tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie
 - Dysfunctie van de hypofyse: secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
- Steroïd geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie

Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp

Definitie

Bijnierschorsinsufficiëntie is een aandoening waarbij de bijnieren niet of onvoldoende in staat zijn om te functioneren. Het gevolg hiervan is dat er een tekort ontstaat aan hormonen die onmisbaar zijn voor het leven.

Oorzaken

Bijnierschorsinsufficiëntie wordt onderverdeeld in centrale, primaire en steroïd geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie. Centrale bijnierschorsinsufficiëntie kan veroorzaakt worden door iedere aandoening, operatie of trauma die de hypothalamus of hypofyse beschadigt. Primaire bijnierschorsinsufficiëntie ontstaat door beschadiging van de bijnieren zelf. De ziekte van Addison, een auto-immuun geïnduceerde ontsteking van de bijnieren, is de meest voorkomende oorzaak van een primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Andere voorbeelden zijn infecties, (kwaadaardige) tumoren, infiltratieve ziekten, bloedingen of een blokkade in de productie van de bijnierhormonen zoals bij het adrenogenitaal syndroom. Zowel primaire als centrale bijnierschorsinsufficiëntie kunnen ook veroorzaakt worden door een aanlegstoornis of deel uitmaken van een genetisch syndroom. Steroïd geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie ontstaat door het gebruik van medicijnen die steroïden bevatten. Steroïden kunnen in allerlei verschillende soorten preparaten voorkomen, zoals topicale producten (crèmes, zalven, shampoo), injecties, inhalatie of orale medicatie. Deze steroïden onderdrukken de werking van het eigen hypothalamus-hypofyse-bijnier-systeem.

Gevolgen

Bijnierschorsinsufficiëntie heeft tot gevolg dat er een tekort ontstaat aan de hormonen die door de bijnieren worden gemaakt, zoals cortisol, aldosteron en androgenen. Cortisol heeft belangrijke effecten op de stofwisseling, het afweersysteem, het zenuwstelsel, huid en bindweefsel, het bewegingsapparaat, hart- en bloedvaten, en de cognitie en stemming. Daarnaast beïnvloed cortisol ook de afgifte en werking van andere hormonen. Aldosteron heeft een belangrijke rol in de zout- en waterhuishouding. Bij centrale bijnierschorsinsufficiëntie kan er daarnaast sprake zijn van een tekort aan andere hormonen, zoals schildklierhormoon, geslachtshormonen, groeihormoon en het antidiuretisch hormoon (ADH). Bijnierschorsinsufficiëntie heeft dus impact op vrijwel alle organen en processen in het lichaam. De behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie bestaat uit het nemen van glucocorticoïden. Bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie krijgen mensen naast glucocorticoïden ook mineralocorticoïden en soms androgenen. Ondanks behandeling is de kwaliteit van leven bij een groot deel van de mensen met bijnierschorsinsufficiëntie verminderd. Daarnaast is er sprake van een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.

Epidemiologie

De prevalentie van primaire bijnierschorsinsufficiëntie is 93-140 per miljoen. De prevalentie van secundaire bijnierschorsinsufficiëntie is 125-280 per miljoen. De incidentie van primaire bijnierschorsinsufficiëntie wordt geschat op 4.4-6.2 per miljoen per jaar. De incidentie van steroïd geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie is niet bekend.

Stap 3: Inventarisatie van knelpunten

De inventarisatie van knelpunten is uitgevoerd door bestudering van verschillende (informatie)bronnen en perspectieven. Deze inventarisatie bestaat uit de volgende onderdelen:

- Literatuuronderzoek en verzameling richtlijncommentaren uit het veld
- NIVEL onderzoek
- Onderzoek digitaal forum
- Focusgroep (gestructureerde brainstormsessie) met ervaringsdeskundigen en mantelzorgers

Deze 4 bronnen zijn bestudeerd om mogelijke knelpunten te kunnen identificeren. Aan het eind van ieder onderdeel is een lijst van knelpunten samengevat. Deze longlist met knelpunten is vervolgens gebruikt als achtergrond voor het opstellen van de prioriteringsenquête voor zorgvragers en zorgverleners. Nu volgt de uitwerking van de verschillende informatiebronnen.

1. Literatuuronderzoek en richtlijncommentaar

“Management of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline”

a. Diagnostiek van bijnierschorsinsufficiëntie

- “Adrenal insufficiency is highly likely with a baseline cortisol <138 nmol/L” (Page 11, line 4)

Voorstel: grens voor basale ochtend cortisol verlagen naar 100 nmol/L

Toelichting:

- Minder fout-positieven, hogere specificiteit
- Basaal ochtend cortisol >100 en <500 nmol/L dan overgaan tot 250 microgram ACTH stimulatie test
- Referenties:
 - Klose, Clin Endocrinol 2005; 63(5): 499-505
 - Charmandari, Lancet 2014; 383 (9935): 2152-2167
 - Deutschbein, Eur J Endocrinol 2009; 160(1): 9-16
 - Quinkler, Dtsch Arztebl Int 2013; 110(51-52): 882-888

- “..., the corticotropin stimulation test is preferred in all patients considered with the differential diagnosis of PAI” (Page 13, lines 7-9) en “There is no evidence to support the use of random serum cortisol to rule out AI” (Page 18, line 4)

Voorstel: basaal ochtend cortisol <100 nmol/L of >500 nmol/L als grenzen inbrengen

Toelichting:

- Basaal ochtend cortisol <100 nmol/L: diagnose bijnierschorsinsufficiëntie zeker
- Basaal ochtend cortisol >500 nmol/L: diagnose bijnierschorsinsufficiëntie verwerpen
- Referenties:
 - Hägg, Clin Endocrinol 1987; 26:221
 - Erturk, JCEM 1998; 83: 2350
 - Schmidt, JCEM 2003; 88: 4193
 - Le Roux, Ann Clin Biochem 2002; 39: 148
 - Charmandari, Lancet 2014; 383 (9935): 2152-2167 Dickstein 2008

- “We suggest the standard dose (250 µg) iv corticotropin stimulation (30 min) test, ...; ..., at 30 minutes indicate AI” (page 15, lines 2-4)

Voorstel: cortisol >500 nmol/L 30 of 60 min na ACTH stimulatie verwerpt diagnose bijnierschorsinsufficiëntie

Toelichting:

- Minder fout positieven door nog onvoldoende stijging van het cortisol na 30 minuten

- Referenties:
 - Husebye, J Intern Med 2014; 275: 104-115
 - Neary, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010; 17(3): 217-223
 - Charmandari, Lancet 2014
 - Grinspoon, JCEM 1994; 79(4): 923-931
 - Zueger, Swiss Med Wkly; 2014
 - Mansoor, Singapore Med J 2007; 48(6):519-523
- *“In patients with severe AI symptoms or AC, we recommend immediate therapy with intravenous hydrocortisone prior to the availability of the results of diagnostic tests” (page 12, line 13-14)*

Voorstel: een toevoeging aan deze aanbeveling: dexamethason en ACTH stimulatietest

Bij mensen met een verdenking op bijnierschorsinsufficiëntie, zonder aanwijzingen voor een bijniercrisis, maar waarbij wel een indicatie bestaat om snel met behandeling te starten, is het mogelijk om dexamethason te geven in plaats van hydrocortison, zodat de volgende ochtend een ACTH stimulatietest kan worden uitgevoerd.

Dexamethason wordt immers niet mee gemeten in de cortisol bepaling en geeft na 1 gift nog weinig suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as.

Toelichting:

- Zo wordt de mogelijkheid om de diagnose te kunnen stellen behouden, omdat de gestimuleerde waarde nog niet is beïnvloed. Dexamethason wordt niet mee gemeten bij de bepaling van cortisol en er is na 1 gift nog geen suppressie van de HPA-as.

b. Screening van andere auto-immuun ziekten bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie

- *“We suggest periodic screening for autoimmune diseases known to be more prevalent in PAI patients, ...” “..., can be done annually (Page 40, lines 7, 9)*

Voorstel:

- Jaarlijks nagaan van klachten en verschijnselen wijzend op andere auto-immuun ziekten en indien aanwezig gericht onderzoek
- Jaarlijks meten van TSH, fT₄, glucose, Hb, vitamine B₁₂
- Eenmaal per 2 jaar onderzoek naar coeliakie

Toelichting:

- Auto-immuun geïnduceerde schildklierziekten komen voor bij 50% van vrouwen en bij 25% van mannen met primaire bijnierschorsinsufficiëntie
- De prevalentie van DM type 1 varieert sterk in de gepubliceerde studies
- Prevalentie van coeliakie is 5%

c. Behandeling en follow up

- “Table 3 Management of PAI in specific situations”(Page 51)
Voorstel: uitwerking volgt in werkgroep stressinstructies
- “We recommend hydrocortisone stress dose cover during the active phase of labor similar to that used in major surgical stress”(page 29, lines 12-13)
Voorstel: uitwerking volgt in werkgroep stressinstructies
- Monitoring van mogelijke complicaties niet benoemd in de richtlijn
Voorstel: jaarlijks beoordelen van
 - risicofactoren voor hart- en vaatziekten (overgewicht, centrale obesitas, hypertensie, lipiden, nuchter glucose, inspanningspatroon)

Toelichting:

- Mensen met bijnierschorsinsufficiëntie voldoen minder aan de norm voor gezond bewegen
- Er is vaker sprake van een afwijkend lipidenprofiel en centrale obesitas
- De mortaliteit is verhoogd t.a.v. cardiovasculaire ziekten

Uit het bestuderen van de literatuur ontstaat de volgende top 10 van onderwerpen voor mogelijke knelpunten bij zorgverleners.

Lijst knelpunten o.b.v. literatuuronderzoek:

1. Stressinstructies bij ziekte en mentale stress in de thuissituatie
2. Stressinstructies rondom poliklinische ingrepen en operaties
3. Adviezen ten aanzien van het verhogen van hydrocortison bij sport
4. Diagnostiek van de verschillende vormen van bijnierschorsinsufficiëntie, waaronder ook steroid geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie
5. De behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie in de zwangerschap
6. Follow up van co-morbiditeit ten aanzien van de aandoening zelf en de behandeling
7. Plan van aanpak voor onderzoek naar andere auto-immuunziekten bij auto-immuun adrenatitis
8. Plan van aanpak en begeleiding bij persisterende klachten en verschijnselen na start van behandeling
9. Waarde van dual-/ , slow-release preparaten, subcutane continue hydrocortison infusie-behandeling
10. Advies en begeleiding bij fertiliteitswens

2. NIVEL onderzoek

NIVEL rapport 2004, enquête naar de ervaren problemen in het dagelijkse leven en ervaren knelpunten in het zorgproces bij mensen met bijnierschorsinsufficiëntie.

- *Lichamelijke en psychische klachten, beperkingen*
In het dagelijks leven zijn er resterende klachten m.n. moeheid, gebrek aan energie, spier- en gewrichtsklachten, stemmingsklachten en een verminderd libido.
- *Functioneren: relaties, (vrijwilligers)werk*
In het dagelijks leven komen regelmatig relationele en financiële problemen voor. Daarnaast ervaren veel mensen problemen om te (blijven) werken. Ook zijn er problemen bij het afsluiten van verzekeringen.
- *Beïnvloeding van levensstijl: medicatie, intoxicaties, voeding, lichaamsbeweging*
De resterende klachten maken dat mensen minder goed in staat zijn om te sporten en deel te nemen aan andere vormen van vrijetijdsbesteding. Het innemen van medicatie en het mogelijk krijgen van een crisis heeft grote invloed op de levensstijl.
- *Gebruik van de zorg: frequentie gebruik van de zorg, tevredenheid*
De frequentie van het gebruik van de zorg is hoger. Ook wordt er meer gebruik gemaakt van paramedische zorg. Dit heeft financiële consequenties voor de hulpgebruiker. De bejegening door en de communicatie met de hulpverleners worden soms als problematisch ervaren.

Uit het bestuderen van het NIVEL onderzoek ontstaat de volgende top 10 van onderwerpen voor mogelijke knelpunten bij zorgvragers.

Lijst knelpunten NIVEL onderzoek

1. Na de diagnose en behandeling blijven er resterende klachten bestaan (moeheid, gebrek aan energie, klachten van het bewegingsapparaat, stemmingsklachten en libidoverlies)
2. Veel mensen ervaren relationele problemen: de persoon van voor de diagnose is sterk veranderd
3. Het is moeilijk terug te keren naar het eigen werk
4. Er zijn problemen bij het krijgen van verzekeringen
5. Verandering van werk en meer kosten voor gezondheidszorg leiden tot financiële problemen
6. Patiënten zijn minder goed in staat deel te nemen aan sport

7. Patiënten zijn minder goed in staat andere vormen van vrijetijdsbesteding te hebben
8. Het dagelijks en meerdaags innemen van medicatie en de mogelijkheid van een bijniercrisis beïnvloeden de manier van leven
9. In verband met resterende klachten wordt meer gebruik gemaakt van (para)medische zorg
10. De bejegening door en communicatie met de hulpverlener is soms problematisch

3. Onderzoek digitaal forum Bijniervereniging NVACP

Voor dit onderdeel is het forum van de Bijniervereniging NVACP gebruikt van 2011 t/m 2015. Het doel was om te ontdekken:

- wat er leeft onder de leden met bijnierschorsinsufficiëntie
- waar de meeste vragen over worden gesteld
- waar onderling het meest over wordt gesproken

Alle onderwerpen zijn in tabel 1 weergegeven met een prioriteit lopend van hoog naar laag.

Tabel 1: Overzicht onderwerpen

Onderwerp	Vragen
Bijniercrisis	Wat is een crisis
	Wanneer ontstaat een crisis
	Hoe voorkom je een crisis
	Wat moet je doen bij een (dreigende) crisis
Stressinstructies	Wat zijn stressinstructies
	Wat moet er met de medicatie gebeuren bij koorts, ziekte, hevige stress, inspanning, ingrepen
	Wanneer moet de hydrocortison injectie worden gebruikt

Tabel 1: Overzicht onderwerpen (vervolg)

Onderwerp	Vragen
Medicatiegebruik	Welke type medicijnen zijn er Welke dosering moet gebruikt worden en hoeveel keer daags Hoe snel werken de medicijnen Hoe lang werken de medicijnen Hoe werken de medicijnen Wat zijn mogelijke bijwerkingen Nieuwe ontwikkelingen in medicijnen (slow release preparaten, s.c. infusie) Waarom en wanneer florinef Waarom en wanneer DHEA Wat zijn interacties met andere geneesmiddelen
Co-morbiditeit	Wat is het effect van andere ziekten op het beloop en op de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie Voorkomen van andere auto-immuunziekten
Complicaties van ziekte en behandeling op lange termijn	Hart- en vaatziekten, osteoporose, gewichtstoename, slaapproblemen, cognitief functioneren (m.n. geheugen en concentratie), stemmingsproblemen (angst, somberheid), infecties, hyperpigmentatie
Informatie over de ziekte	Achtergronden van de ziekte (oorzaken, voorkomen, wat doen de bijnieren, wat is cortisol) Typen bijnierschorsinsufficiëntie Hoe ontstaat een bijnierschorsinsufficiëntie door medicatie
Persisterende klachten	Moeheid, gebrek aan energie, spier- en gewrichtsklachten
Behandeling in bepaalde fasen van het leven	Zwangerschap en borstvoeding Menopauze
Diagnostiek van de ziekte	Hoe wordt de diagnose gesteld Waarom duurt het lang voordat de ziekte wordt vastgesteld
Vergoeding van behandeling	Medicatie

Uit het bestuderen van het forum ontstaat de volgende lijst van onderwerpen voor mogelijke knelpunten.

Lijst knelpunten digitaal forum

1. Onvoldoende kennis over bijniercrisis en hydrocortison stressinstructies
2. Onzekerheid over de dosering, frequentie en typen van glucocorticoïd, mineralocorticoïd en DHEA behandeling
3. Komt co-morbiditeit voor en wat is het plan van aanpak?
4. Zijn er complicaties van behandeling op lange termijn?
5. Welke vormen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn er en hoe ontstaan ze?
6. Persisterende klachten in het dagelijks leven, hoe moet hiermee omgegaan worden?
7. Moet de behandeling aangepast worden in de zwangerschap en menopauze?
8. De duur tot het stellen van de diagnose is te lang
9. Hoe wordt de diagnose goed gesteld?
10. Apotheek levert geen medicatie op maat en problemen bij vergoeding van medicatie

4. Focusgroep

28 maart 2015, te Amersfoort

Aanwezig: patiënten, mantelzorgers, vrijwilligers van de NVACP (telefoon-team, web-team, lotgenotencontact)

Doel van de focusgroep: het inventariseren, analyseren en prioriteren van knelpunten in de zorg met en door ervaringsdeskundigen en mantelzorgers

Werkwijze van de focusgroep en uitvoering:

- Korte toelichting van achtergronden en doel van de kwaliteitsstandaard
- Uitleg belang knelpuntanalyse
- Actieve werkgroep:
 1. Inventarisatieronde
 - Alle ervaren problemen worden geïnventariseerd en gegroepeerd
 2. Uitdiepen van ervaren problemen
 - Alle ervaren problemen worden doorgenomen op inhoud
 3. Definiëren van knelpunten
 - De problemen worden omgezet naar een knelpunt
 4. Prioritering knelpunten
 - Ieder kiest individueel de belangrijkste knelpunten
 5. Doornemen van belangrijkste knelpunten, checken juistheid conclusies knelpuntanalyse focusgroep

Rapportage van de inventarisatieronde en het uitdiepen van ervaren problemen

Diagnostiek:

- De huisarts herkent de klachten en verschijnselen van de ziekte niet
- Klachten die aanwezig zijn worden snel geschoven op het hebben van een burn-out
- Het duurt lang voordat een patiënt wordt doorverwezen naar de juiste specialist
- Het “zelf dokteren” door de huisarts duurt te lang
- De diagnose moet sneller gesteld worden
- Het is belangrijk om de oorzaak van klachten na te gaan, niet alleen maar het behandelen van de klachten
- Patiënten moeten adequaat doorverwezen worden naar een endocrinoloog
- Het duurt enorm lang tot het stellen van de juiste diagnose
- Van kinds af aan al vage klachten, artsen wisten niet wat het was
- Bloeddrukproblemen worden door de huisarts genegeerd
- De huisarts weet vaak niet wat voor onderzoek hij moet doen
- Kennisvergroting van alle artsen is noodzakelijk
- Het duurt lang voordat de diagnose duidelijk wordt
- Addison wordt pas gevonden in de GGZ
- Er is onbekendheid van de ziekte in de 1^e lijns zorg
- Lage bloeddruk, geen probleem bij de huisarts
- Kennis diagnostiek vaak erg verschillend bij artsen
- Geen kennis van de aandoening bij fysiotherapeut

Behandeling:

- Er is te veel onbekendheid over de stressinstructies bij hulpverleners
- Er zijn veel telefonische vragen over dosering van de medicatie bij lichamelijke stress
- Er is geen overleg met behandelend endocrinoloog over dosering van de medicatie rondom een operatie met als gevolg een crisis
- Er is onvoldoende kennis bij hulpverleners over de bijwerkingen en lange termijn gevolgen van gebruik van medicatie
- Er wordt onvoldoende uitleg gegeven aan een patiënt over mogelijke bijwerkingen en risico's van medicatie op lange termijn
- Apotheek: niet vermelden van kostprijs, effect op eigen risico
- Apotheek: ander “goedkoper” merk echter toename klachten/bijwerkingen
- Apotheek: geen medicatie op maat (capsules met juiste dosering)
- Vervangende huisarts die absoluut niet weet wat te doen bij crisis
- De voorlichting en kennis over een hydrocortison stressschema is onvoldoende
- De anesthesist is niet goed op de hoogte van noodzakelijke maatregelen bij de ziekte van Addison rondom de operatie
- Bij een operatie is er geen overleg tussen artsen onderling ter voorkoming van Addison crisis
- Wanneer een noodinjectie zetten?

- “Hulp” bij operatie, extra medicatie
- Op de spoedeisende hulp is er onvoldoende kennis over het geven van een hydrocortison stressschema en vertraging omdat eerst overlegd moet worden met de arts
- Universele protocollen wereldwijd voor crisissituaties zijn noodzakelijk
- Hoe duidelijk te maken wanneer een noodinjectie gegeven moet worden

Follow-up:

- De GGZ is niet op de hoogte van psychische klachten bij de ziekte
- Internist is niet op de hoogte van mogelijke problemen tijdens vervolgbehandeling
- Internist herkent de psychische klachten bij de ziekte niet
- Geen begeleiding in “leren omgaan met de ziekte”
- Verplichte samenwerking tussen artsen (endocrinoloog-longarts)
- Erfelijkheidsonderzoek, mogelijkheden?
- Samenwerking en overleg tussen hulpverleners moet beter (specialisten, huisarts, bedrijfsarts, UWV arts)
- Complete zorg, zn. ook psychologische ondersteuning, revalidatietraject
- Actievere zorg ten aanzien van onderzoek en preventie andere ziekten
- Meer psychische hulp, is nu nog vaak taboe terwijl je juist beter gehoord wordt
- Multidisciplinaire aanpak en samenwerking hulpverleners
- Zorg voor cognitieve aspecten

Prognose:

- Wat is de verwachting op korte en lange termijn?
- Onvoldoende kennis over verminderde levensverwachting
- Onzekerheid voor patiënt en omgeving ten aanzien van te verwachten problemen
- Vruchtbaarheid en de ziekte, weinig aandacht voor problemen en adviezen
- Ondanks behandeling veel restklachten, hoe nu verder?

Organisatie van de zorg:

- Verschillende hulpverleners met elkaar in contact brengen voor verbetering van behandeling
- Verbeteren van de bereikbaarheid van arts
- Verbeteren van snelle bevoorrading van medicatie door de apotheek
- Voorlichting van de apotheek over mogelijke wachttijd van bepaalde medicatie
- Geen of slechte toegang tot endocrinoloog bij dreigende crisis
- Wachttijd voor speciale diagnostiek verminderen
- Huisarts verwijst naar specialist en specialist verwijst naar huisarts: “wat valt waar onder”
- Jaarlijkse controle van beperkte waarde, groepsconsult verbetering van zorg door delen van ervaringen en tips
- Geen toegankelijkheid bij ziekte door arts, geen eigen spoednummer

Wensen zorgvragers:

- Aandacht voor voeding
- Aandacht voor adviezen en informatie diëtiste
- Verbieden van behandeling door niet-kundige artsen
- Hoe krijgt de patiënt toegang tot de juiste specialist?
- Wens dat artsen kleiner ego krijgen en betere bejegening van patiënt
- Inhoudelijk luisteren door de arts ontbreekt
- Mogelijkheid voor second opinion
- Geen gehoor vinden bij arts bij ervaren van problemen

Maatschappelijk functioneren:

- Niet in isolement komen doordat je afgewezen wordt en niet geaccepteerd wordt
- Sociale armoede door fysieke en mentale beperkingen
- UWV: onbegrip voor aandoening en kwetsbaarheid
- UWV: negeert het verhaal van de patiënt
- UWV: geen erkenning van de ernst van de aandoening
- UWV: geen kennis over de aandoening
- Arboarts en UWV-arts begrijpen ernst van de aandoening niet
- Hoe begeleid het UWV bij het vinden van passend werk?
- Zorgverzekeraars moeten meer opkomen voor en meedenken met patiënten met een bijnierziekte (soort medicatie, vergoeding)
- Vergoeding van alternatieve behandeling
- Arbeid: begeleiding bij het veranderen van werk, omscholen en aanpassing van werkomstandigheden
- Banen met meer flexibiliteit qua werktijden
- Door de aandoening kun je niet meer goed functioneren, met als gevolg problemen op werk, met relaties en een kwetsbaar zelfvertrouwen
- De arts bepaald welke medicijnen worden gegeven en vergoed, niet de zorgverzekeraar

Co-morbiditeit:

- Welke problemen kunnen na verloop van tijd ontstaan
- Gebrek aan volledig beeld van co-morbiditeit (o.a. verhoogde gevoeligheid voor geluid en licht, verhoogde kans op infecties)
- Gebrek aan standaard beleid controle co-morbiditeit door arts
- Te weinig aandacht voor co-morbiditeit door arts (o.a. ontstaan andere auto-immuunziekten)

Kwaliteit van leven:

- Weinig energie (fysiek en mentaal) na het werken buiten- en binnenshuis
- Geen begrip vanuit directe omgeving ten aanzien van wisselingen in energieniveau

- en mogelijkheid om activiteiten uit te voeren
- Uitputting na dagje uit, onbegrip gezinsleden
- Onvoldoende in staat om te werken en gezin te verzorgen
- Geen aandacht voor vergoeding van extra kosten o.a. voor kinderopvang, huishoudelijke hulp
- Weinig begrip en erkenning vanuit omgeving ten gevolge van gebrek aan kennis over achtergronden van de aandoening (klachten, uiterlijk)
- Keuzes moeten maken in het dagelijks leven in verband met het hebben van te weinig energie
- Gebrek aan multidisciplinaire hulp voor alle aspecten in het dagelijkse leven (o.a. begeleid opbouwen van fysieke en mentale conditie)
- Financiële consequenties van chronische ziekte en co-morbiditeit (vergoeding extra zorg, fysiotherapie, medicatie)
- Beperking keuzes in het leven (werk, sociale leven)
- Balans tussen werk en vrijetijd

Overzicht van de ervaren knelpunten en prioritering van deze knelpunten door de deelnemers van de focusgroep. (tabel 2)

Alle deelnemers mochten 3 punten geven. De 3 punten mochten over 3 verschillende knelpunten verdeeld worden of de 3 punten mochten aan 1 knelpunt wordt gegeven. Het doel van dit deel van de focus bijeenkomst was het wegen van de zwaarte van de ervaren knelpunten.

Tabel 2: Overzicht knelpunten en prioritering

Groep	Knelpunt	Zwaarte-analyse
Diagnostiek	Er is een kennis tekort ten aanzien van klachten, verschijnselen, oorzaken en diagnostiek	8
	Het stellen van de juiste diagnose duurt (te) lang	2
	Geen eenduidige aanpak van diagnostiek	0
Behandeling	Onvoldoende kennis en uitleg over stressinstructies	4
	Apotheek levert geen medicatie op maat	1
	Kennis en voorlichting moet verbeteren ten aanzien van bijwerkingen en risico's op lange termijn	0
	Kennis vergroten en uitleg over de behandeling en uitvoering volgens richtlijn	3

Tabel 2: Overzicht knelpunten en prioritering (vervolg)

Groep	Knelpunt	Zwaarte-analyse
Follow up	Te weinig aandacht voor zorg aspecten na stellen van diagnose vanuit perspectief zorggebruiker	3
	Er worden geen handvaten gegeven voor alledaagse problemen en het leven met de ziekte	0
	Geen eenduidige aanpak van follow up	0
	Er is geen aandacht voor erfelijkheid	1
	De samenwerking tussen hulpverleners is onvoldoende	4
Prognose	Onvoldoende kennis en informatie over prognose	1
	Kinderwens, adviezen en behandelingsmogelijkheden	0
Organisatie van de zorg	Vergroten van zelfmanagement	3
	Behandeling op maat	0
	Duidelijke taakverdeling hulpverleners	0
	Bereikbaarheid hulpverleners	0
	Groepsconsulten voor het delen van ervaringen en tips	1
Wensen van zorggebruikers	Toegankelijkheid van zorg vergroten	0
	Mogelijkheid van second opinion verbeteren	1
	Verbeteren van onderling respect en bejegening door hulpverleners	0
	Verbeteren van het “actief luisteren” door hulpverleners	0
Maatschappelijk functioneren	Erkenning van en kennis over de aandoening bij sociale geneeskundigen	4
	Sociale armoede	0
	Begeleiding en werkwijze van bedrijfsartsen moet verbeterd worden	1
	Zorgverzekeraar meer betrokken bij zorgplicht en kwaliteit	0

Tabel 2: Overzicht knelpunten en prioritering (vervolg)

Groep	Knelpunt	Zwaarte-analyse
Co-morbiditeit	Wat is de morbiditeit op lange termijn?	0
	Hoe moet de morbiditeit onderzocht/vervolgd en voorkomen worden?	3
Kwaliteit van leven	Hoe wordt het begrip en de erkenning vanuit de directe omgeving vergroot?	0
	Wat zijn mijn zorgvragen en die van de mantelzorger?	2
	Hoe wordt de regie over mijn eigen leven vergroot?	0

Uit het bestuderen van de focusgroep ontstaat de volgende top 10 van onderwerpen voor mogelijke knelpunten.

Lijst knelpunten focusgroep

1. De kennis over de klachten, verschijnselen en diagnostiek van de aandoening is onvoldoende bij hulpverleners
2. De kennis en informatie over stressinstructies is onvoldoende bij patiënten en hulpverleners
3. Er moet meer samengewerkt worden door hulpverleners
4. Er is een gebrek aan kennis en erkenning van de aandoening in de sociale geneeskunde
5. Er moet een richtlijn beschikbaar zijn en betere uitleg over de behandeling en de mogelijke risico's en gevolgen op de lange termijn
6. Er is te weinig aandacht voor de zorgaspecten na het stellen van de diagnose
7. Het zelfmanagement moet vergroot worden
8. Er moet duidelijke informatie zijn over, en een beter plan voor onderzoek naar mogelijke co-morbiditeit
9. De tijd tot het stellen van de diagnose moet korter worden
10. Een patiënt/mantelzorger moet zijn eigen zorgvragen in kaart brengen

Stap 4: Prioriteren van knelpunten

De knelpunten die bij stap 3 aan het licht zijn gekomen, zijn vervolgens door middel van een prioriterings enquête voorgelegd aan zowel zorgvragers als zorgverleners. In totaal werden 39 vragen gesteld aan de zorgvragers en 23 vragen aan de zorgverlener. De

enquête bestond uit ja/nee vragen. Daarnaast werd aan het eind van de enquête een open vraag gesteld. Deze vraag betrof “Ervaart u nog andere knelpunten”. Dit is gedaan om een breder draagvlak te creëren voor de geïnventariseerde knelpunten en om uiteindelijk te komen tot het formuleren van de uitgangsvragen. Sommige vragen zijn voor zorgvrager en zorgverlener exact hetzelfde. Er zijn ook vragen specifiek voor de zorgvrager en – verlener gemaakt en voorgelegd. Hieronder worden de resultaten beschreven van deze prioriterings enquête.

Resultaten prioriterings enquête zorgvragers

Aantal deelnemers n= 499, 67.5% vrouw, 32.4% man, Leeftijd 7-84 jaar, gemiddelde leeftijd 54 jaar (tweemaal verkeerde leeftijd ingevuld eenmaal 1959 i.p.v. 56 jaar en eenmaal 3333 i.p.v. 33 jaar). In totaal zijn 334 vragenlijsten correct ingevuld en de percentages in Survey Monkey zijn hierop gebaseerd. (tabel 3)

Tabel 3: Resultaten prioriterings enquête zorgvragers

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q5 Het duurt te lang voordat de diagnose bijnierschorsinsufficiëntie wordt gesteld	79.0%	1
Q3 Er is onvoldoende kennis over de klachten en verschijnselen van bijnierschorsinsufficiëntie bij hulpverleners	77.8%	2
Q4 Er is onvoldoende kennis over de diagnostiek (het stellen van de diagnose) van bijnierschorsinsufficiëntie bij hulpverleners	76.4%	3
Q21 Het onderzoek naar mogelijke co-morbiditeit (andere bijkomende gezondheidsproblemen) bij bijnierschorsinsufficiëntie is onvoldoende	73.7%	4
Q28 Er is een gebrek aan kennis en erkenning van de aandoening in de sociale geneeskunde (vb. bedrijfsarts, verzekeringsarts)	68.6%	5
Q20 Ik heb onvoldoende informatie gekregen over co-morbiditeit (andere bijkomende gezondheidsproblemen) bij bijnierschorsinsufficiëntie	66.5%	6

Tabel 3: Resultaten prioriterings enquête zorgvragers (vervolg)

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q11 Ik heb onvolledige uitleg gekregen over de mogelijke gevolgen van bijnierschorsinsufficiëntie en de behandeling van de ziekte op de langere termijn	62.0%	7
Q24 Er is te weinig aandacht van hulpverleners voor alle zorgaspecten na het stellen van de diagnose	55.7%	8
Q22 De hulpverleners werken onvoldoende samen	55.1%	9
Q27 Ik moet mijn zorgvragen zelf (alleen) in kaart brengen in plaats van dit samen met mijn hulpverleners te doen	51.8%	10
Q31 Ik ben minder goed in staat mijn vrije tijd naar tevredenheid in te vullen	42.8%	11
Q39 Zelfmanagement komt niet aan de orde tijdens vervolgafspraken	42.2%	12
Q7 Ik heb onvoldoende informatie gekregen over het voorkómen van een bijniercrisis	41.3%	13
Q37 Er is onvoldoende kennis en ervaring met zelfmanagement bij de hulpverlener	41.0%	14
Q6 Ik heb onvoldoende informatie gekregen over de mogelijke risicofactoren en oorzaken van een bijniercrisis	41.0%	14
Q26 Het risico lopen op het doormaken van een bijniercrisis beïnvloedt mijn manier van leven, en ik ervaar dat als belastend	40.8%	15

Tabel 3: Resultaten prioriterings enquête zorgvragers (vervolg)

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q8 Er heerst bij mij onzekerheid en onrust over het uitvoeren van stressinstructies bij lichamelijke en mentale stress	39.2%	16
Q38 Zelfmanagement wordt niet door de hulpverlener ingezet voor het behalen van de opgestelde behandeldoelen	37.4%	17
Q15 De apotheek levert niet altijd/geen medicatie op maat	35.0%	18
Q19 Ik heb aanhoudende klachten in het dagelijks leven, en het is voor mij onduidelijk hoe ik hiermee om moet gaan	34.4%	19
Q12 Ik heb te ingewikkelde (niet te begrijpen) uitleg gekregen over de mogelijke gevolgen van bijnierschorsinsufficiëntie en de behandeling van de ziekte op de langere termijn	34.4%	19
Q33 Terugkeren naar mijn eigen baan is niet goed mogelijk, er zijn bijvoorbeeld geen goede mogelijkheden voor flexibele werktijden en/of aanpassing van werkzaamheden	33.8%	20
Q23 Ik krijg geen coördinatie en hulp van een centrale hulpverlener (één arts of verpleegkundige) bij bijkomende gezondheidsproblemen	33.8%	20
Q14 Ik heb onvoldoende uitleg en antwoord gekregen op mijn vragen over de behandeling met mineralocorticoïden (Florinef/Fludrocortison) en DHEA (Prasteron)	31.7%	21
Q25 Het meerdaags nemen van medicatie beïnvloedt mijn manier van leven, en ik ervaar dat als belastend	29.3%	22

Tabel 3: Resultaten prioriterings enquête zorgvragers (vervolg)

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q9 Ik heb onvolledige uitleg gekregen over de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie	29.0%	23
Q35 Er ontstaan bij mij (eerder) financiële problemen door verlies van werk	25.8%	24
Q29 Ik voel me onvoldoende gehoord door mijn hulpverleners	25.2%	25
Q34 Ik heb problemen bij het krijgen van verzekeringen (bijvoorbeeld levensverzekering)	24.6%	26
Q32 Ik ervaar vaker relationele problemen	24.0%	27
Q18 Eventuele aanpassing van de behandeling in de menopauze is onduidelijk voor mij	23.4%	28
Q13 Ik heb onvoldoende uitleg en antwoord gekregen op mijn vragen over de behandeling met cortisol (dosering, wijze van inname)	22.5%	29
Q16 Ik heb problemen met de vergoeding van de medicatie	21.9%	30
Q36 Er ontstaan bij mij (eerder) financiële problemen door de kosten van de zorg voor mijn bijnierschorsinsufficiëntie	21.6%	31
Q10 Ik heb te ingewikkelde (niet te begrijpen) uitleg gekregen over de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie	14.1%	32
Q30 Ik vind de wijze waarop mijn hulpverlener mij benadert niet prettig	12.0%	33

Tabel 3: Resultaten prioriterings enquête zorgvragers (vervolg)

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q17 Eventuele aanpassing van de behandeling in de zwangerschap is onduidelijk voor mij	3.9%	34

Aan het eind van de enquête is aan de zorgvragers voorgelegd of er eventuele andere belangrijke knelpunten waren, die niet in de enquête naar voren zijn gekomen. Dit heeft niet geleid tot nieuwe knelpunten.

Resultaten prioriterings enquête zorgverleners

Aantal deelnemers n= 26 (N.B. 1 enquête is onvolledig ingevuld).

Tabel 4: Resultaten prioriterings enquête zorgverleners

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q6 Er is nog onvoldoende bekend over de waarde van dual-/slow-release preparaten en behandeling met subcutane continue hydrocortison infusie	92%	1
Q22 Er is vaker sprake van ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid, sociale armoede en financiële problemen bij patiënten	84%	2
Q15 Er zijn onvoldoende handvatten aanwezig om bij mensen met persisterende klachten en verschijnselen na start van behandeling de kwaliteit van leven te verbeteren	84%	2
Q21 Er is onvoldoende kennis over de aandoening bij hulpverleners in de sociale geneeskunde	80%	3
Q4 Er is een gebrek aan duidelijke adviezen ten aanzien van het verhogen van hydrocortison bij sport	72%	4

Tabel 4: Resultaten prioriterings enquête zorgverleners (vervolg)

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q7 Er zijn “soms” problemen met het verstrekken van medicatie op maat (bijvoorbeeld wat betreft dosering en type preparaat)	72%	4
Q5 Er is onvoldoende duidelijkheid over de aanpassing van de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie in de zwangerschap	68%	5
Q23 Er zijn problemen bij het terugkeren naar het eigen werk bij patiënten met persisterende klachten, omdat er bijvoorbeeld onvoldoende mogelijkheden zijn voor flexibele werktijden en aanpassing van werkzaamheden	68%	5
Q2 Er is een gebrek aan uniforme stressinstructies voor ziekte en mentale stress in de thuissituatie	64%	6
Q14 Er is onvoldoende aandacht voor begeleiding bij fertiliteitsvragen	56%	7
Q3 Er is een gebrek aan uniforme stressinstructies rondom poliklinische ingrepen en operaties	52%	8
Q16 Er zijn onvoldoende handvatten ter beschikking voor het begeleiden van de angst bij patiënten voor het doormaken van een bijniercrisis	52%	8
Q12 Er zijn geen duidelijke adviezen over het controleren van co-morbiditeit tijdens de vervolgbehandeling	52%	8
Q13 Er zijn geen goede afspraken over het plan van aanpak voor onderzoek naar andere auto-immuunziekten bij auto-immuun adrenalis	48%	9

Tabel 4: Resultaten prioriterings enquête zorgverleners (vervolg)

Vraag	Prioritering knelpunt (%)	Ranking
Q17 Er is onvoldoende multidisciplinaire aanpak van problemen op de verschillende zorggebieden en onvoldoende samenwerking tussen de verschillende hulpverleners	44%	10
Q20 De patiënt geeft aan de hulpverlener onvoldoende aan dat hij/zij zich niet gehoord voelt	40%	11
Q19 De communicatie met patiënten verloopt soms moeizaam omdat ze zich onvoldoende voorbereiden op een gesprek	36%	12
Q11 Er ontbreekt een duidelijk overzicht van de co-morbiditeit die kan optreden	28%	13
Q1 Er heerst bij mij onduidelijkheid over de diagnostiek van de verschillende vormen van bijnierschorsinsufficiëntie, bijvoorbeeld de steroïd geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie en relatieve bijnierschorsinsufficiëntie bij ernstige ziekte	28%	13
Q8 Ik heb onvoldoende kennis van en ervaring met het inzetten van zelfmanagement door de patiënt	24%	14
Q18 Er ontbreekt een coördinator/centrale hulpverlener voor een totaaloverzicht van zorgproblemen/-vragen gerelateerd aan de bijnierschorsinsufficiëntie	20%	15
Q9 Omdat ik onvoldoende kennis heb van en ervaring heb met het inzetten van zelfmanagement door de patiënt, zet ik die onvoldoende in tijdens vervolgafspraken	12%	16
Q10 Ik breng zelfmanagement door de patiënt onvoldoende ter sprake tijdens vervolgafspraken	12%	16

De laatste vraag van de prioritering enquête voor zorgverleners was een open vraag naar andere mogelijke knelpunten in de zorg. Elf zorgverleners hebben aanvullende knelpunten aangegeven. De vragen die daarbij naar voren kwamen zijn ingedeeld in onderwerpen: behandeling en kennis/informatie overdracht.

Tabel 5: Overzicht knelpunten open vraag zorgverleners

Knelpunt	Aantal keer aangegeven	Percentage (%)
Onvoldoende mogelijkheid aanleren van stressinstructies	5	45%
Onvoldoende inzet van een verpleegkundig specialist	3	27%
Onvoldoende kennis over de ziekte bij personeel van spoedeisende hulp en beginnende artsen	3	27%
Onvoldoende informatiemateriaal beschikbaar voor omgeving van patiënt (school, opvang)	2	18%
Onvoldoende kennis en inzet van en daardoor onvoldoende ervaring met nieuwere slow release cortison preparaten	2	18%

Analyse van de overeenkomsten en verschillen in prioriteit van knelpunten tussen zorgvrager en zorgverlener

Bij zorgvragers zijn de belangrijkste knelpunten de diagnostische vertraging, het gebrek aan kennis over de klachten en verschijnselen, diagnostiek en de gevolgen van de ziekte op de lange termijn. Daarnaast geven veel mensen aan dat er te weinig kennis over de aandoening en te weinig erkenning is bij zorgverleners in de sociale geneeskunde. Ook is er behoefte aan meer aandacht voor alle zorgaspecten na het stellen van de diagnose en meer zelfmanagement.

Bij zorgverleners bestaat behoefte aan meer duidelijkheid over nieuwe behandelingsmogelijkheden. Daarnaast ervaren ze bij patiënten verschillende arbeid gerelateerde problemen. Ook zorgverleners ervaren dat er te weinig kennis over de aandoening en te weinig erkenning is bij zorgverleners in de sociale geneeskunde. Een ander belangrijk knelpunt zijn de persisterende klachten die mensen ervaren ondanks behandeling. Er is grote behoefte aan eenduidige, nationale adviezen t.a.v. aanpassingen van glucocorticoïden ten tijde van sport, ziekte en stress en behandeling en begeleiding bij fertiliteit en zwangerschap.

Stap 1 analyse: Top 10 van knelpunten voor zorgvrager en -zorgverlener

In tabel 6 is de top 10 knelpunten van de zorgvrager en zorgverlener naast elkaar weergegeven. Dit is op basis van de hoogte van de percentages vanuit de prioriterings enquête uitgevoerd. N.B. bij de zorgverlener is er eigenlijk een gedeelde 2^{de}, 4^{de} en 5^{de} ranking, omdat de percentages gelijk zijn voor die vragen. Deze knelpunten zijn onder elkaar in de ranking gekomen o.b.v. hun plaats in de enquête. Dat betekent echter niet dat bijvoorbeeld Q22 een hogere ranking heeft dan Q15 etc. Daarnaast heb ik de verschillende knelpunten een kleur gegeven om aan te geven dat sommige knelpunten tot hetzelfde onderwerp behoren. Bijvoorbeeld de blauwe kleur staat voor “een gebrek aan kennis” en groen staat voor “knelpunten bij de behandeling”. De uitleg van de overige kleuren is weergegeven onder de tabel. Door gebruik te maken van de kleuren wordt iets duidelijker welke onderwerpen als belangrijk worden aangemerkt bij zorgvrager en –verlener en verschillen hierin tussen beide.

Tabel 6: Top 10 knelpunten zorgvrager en zorgverlener

Ranking	Zorgvrager	Zorgverlener
1	Q5 Het duurt te lang voordat de diagnose bijnierschorsinsufficiëntie wordt gesteld	Q6 Er is nog onvoldoende bekend over de waarde van dual-/slow-release preparaten en behandeling met subcutane continue hydrocortison infusie
2	Q3 Er is onvoldoende kennis over de klachten en verschijnselen van bijnierschorsinsufficiëntie bij hulpverleners	Q22 Er is vaker sprake van ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid, sociale armoede en financiële problemen bij patiënten
3	Q4 Er is onvoldoende kennis over de diagnostiek (het stellen van de diagnose) van bijnierschorsinsufficiëntie bij hulpverleners	Q15 Er zijn onvoldoende handvatten aanwezig om bij mensen met persisterende klachten en verschijnselen na start van behandeling de kwaliteit van leven te verbeteren
4	Q21 Het onderzoek naar mogelijke co-morbiditeit (andere bijkomende gezondheidsproblemen) bij bijnierschorsinsufficiëntie is onvoldoende	Q21 Er is onvoldoende kennis over de aandoening bij hulpverleners in de sociale geneeskunde
5	Q28 Er is een gebrek aan kennis en erkenning van de aandoening in de sociale geneeskunde (vb. bedrijfsarts, verzekeringsarts)	Q4 Er is een gebrek aan duidelijke adviezen ten aanzien van het verhogen van hydrocortison bij sport

Tabel 6: Top 10 knelpunten zorgvrager en zorgverlener (vervolg)

Ranking	Zorgvrager	Zorgverlener
6	Q20 Ik heb onvoldoende informatie gekregen over co-morbiditeit (andere bijkomende gezondheidsproblemen) bij bijnierschorsinsufficiëntie	Q7 Er zijn "soms" problemen met het verstrekken van medicatie op maat (bijvoorbeeld wat betreft dosering en type preparaat)
7	Q11 Ik heb onvolledige uitleg gekregen over de mogelijke gevolgen van bijnierschorsinsufficiëntie en de behandeling van de ziekte op de langere termijn	Q5 Er is onvoldoende duidelijkheid over de aanpassing van de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie in de zwangerschap
8	Q24 Er is te weinig aandacht van hulpverleners voor alle zorgaspecten na het stellen van de diagnose	Q23 Er zijn problemen bij het terugkeren naar het eigen werk bij patiënten met persisterende klachten, omdat er bijvoorbeeld onvoldoende mogelijkheden zijn voor flexibele werktijden en aanpassing van werkzaamheden
9	Q22 De hulpverleners werken onvoldoende samen	Q2 Er is een gebrek aan uniforme stressinstructies voor ziekte en mentale stress in de thuissituatie
10	Q27 Ik moet mijn zorgvragen zelf (alleen) in kaart brengen in plaats van dit samen met mijn hulpverleners te doen	Q14 Er is onvoldoende aandacht voor begeleiding bij fertiliteitsvragen

Onderwerpen knelpunten: blauw= diagnostiek/kennis; geel= follow up; roze= gebrek kennis sociale geneeskunde; groen= behandeling; grijs= maatschappelijk functioneren; bruin= organisatie zorg; paars=zelfmanagement

Stap 2 analyse: Komen tot een eerste shortlist

De eerste shortlist is als volgt ontstaan:

De knelpunten van de zorgvrager zijn zeer belangrijk en het uitgangspunt voor de kwaliteitsstandaard. Daarom zijn de tien meest belangrijke knelpunten (top 10) gekozen voor de shortlist. De overlap van de knelpunten van de zorgverlener met de top 10 van de zorgvrager is weggestreept. Vervolgens is de shortlist aangevuld met de eerste vijf volgende meest belangrijke knelpunten van de zorgverlener.

Dit leidt tot de volgende lijst van knelpunten:

Overzicht top 15 knelpunten

1. Het duurt te lang voordat de diagnose bijnierschorsinsufficiëntie wordt gesteld (VQ5)
2. Er is onvoldoende kennis over de klachten en verschijnselen van bijnierschorsinsufficiëntie bij hulpverleners (VQ3)
3. Er is onvoldoende kennis over de diagnostiek (het stellen van de diagnose) van bijnierschorsinsufficiëntie bij hulpverleners (VQ4)
4. Het onderzoek naar mogelijke co-morbiditeit (andere bijkomende gezondheidsproblemen) bij bijnierschorsinsufficiëntie is onvoldoende (VQ21)

5. Er is een gebrek aan kennis en erkenning van de aandoening in de sociale geneeskunde (vb. bedrijfsarts, verzekeringsarts) (VQ28)
6. Ik heb onvoldoende informatie gekregen over co-morbiditeit (andere bijkomende gezondheidsproblemen) bij bijnierschorsinsufficiëntie (VQ20)
7. Ik heb onvolledige uitleg gekregen over de mogelijke gevolgen van bijnierschorsinsufficiëntie en de behandeling van de ziekte op de langere termijn (VQ11)
8. Er is te weinig aandacht van hulpverleners voor alle zorgaspecten na het stellen van de diagnose (VQ24)
9. De hulpverleners werken onvoldoende samen (VQ22)
10. Ik moet mijn zorgvragen zelf (alleen) in kaart brengen in plaats van dit samen met mijn hulpverleners te doen (VQ27)
11. Er is nog onvoldoende bekend over de waarde van dual-/slow-release preparaten en behandeling met subcutane continue hydrocortison infusie (GQ6)
12. Er is vaker sprake van ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid, sociale armoede en financiële problemen bij patiënten (GQ22)
13. Er is een gebrek aan uniforme stressinstructies (GQ4/Q2)
14. Er zijn “soms” problemen met het verstrekken van medicatie op maat (bijvoorbeeld wat betreft dosering en type preparaat) (GQ7)
15. Er is onvoldoende aandacht voor begeleiding bij fertiliteitsvragen en zwangerschap (GQ5/Q14)

Uitwerking knelpuntenanalyse adrenogenitaal syndroom

In dit hoofdstuk wordt de knelpuntenanalyse voor adrenogenitaal syndroom beschreven.

Stap 1: Onderwerpskeuze

Adrenogenitaal syndroom (AGS) / congenitale bijnierschors hyperplasie

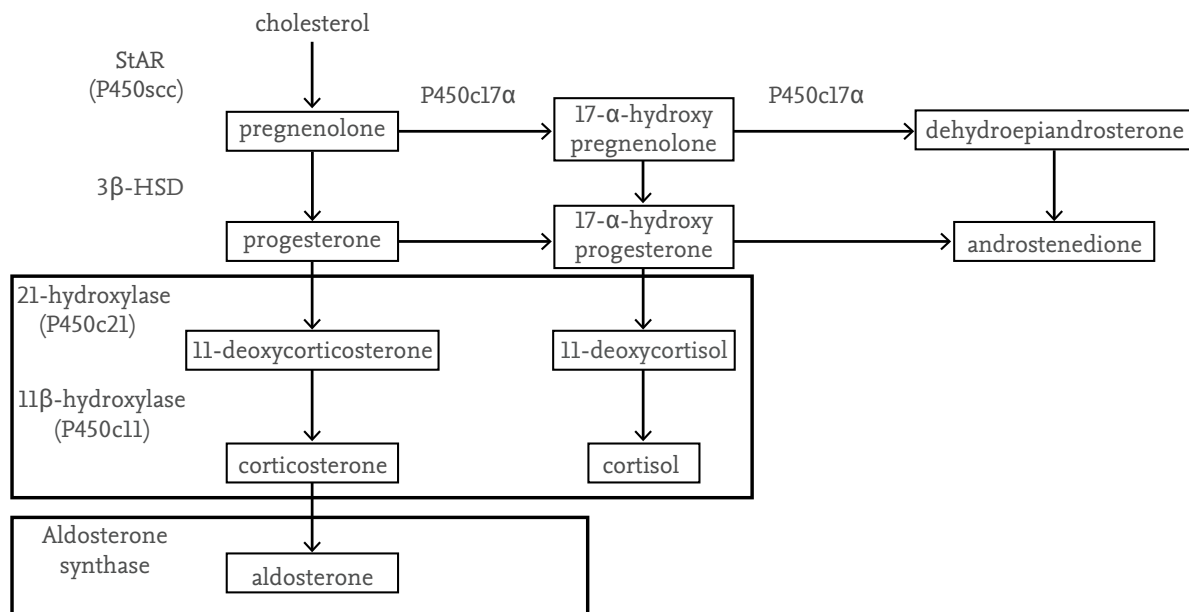
Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp

Definitie

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een aangeboren afwijking van de hormoonproductie in de bijnierschors. Het is een erfelijke aandoening die veroorzaakt wordt door een enzymdeficiëntie ten gevolge van een autosomaal recessief genetisch defect.

Oorzaak

AGS wordt in 95% van de gevallen veroorzaakt door mutaties in het CYP21A2 gen. Dit gen codeert voor het enzym 21-hydroxylase (P450c21) in de bijnier. Dit enzym zorgt voor omzetting van 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in 11-deoxycortisol en voor omzetting van progesteron in deoxycorticosteron (Figuur 1). Door de 21-hydroxylase deficiëntie wordt de productie van cortisol en aldosteron geblokkeerd. Door een verminderde negatieve terugkoppeling, zal het hormoon ACTH dat in de hypofyse wordt gemaakt, de bijnieren blijven stimuleren. De bijnieren worden hierdoor groter en gaan harder werken. Hierdoor ontstaat een overschot aan androgenen. Mutaties in CYP21A2 komen het meest voor (tot nu toe zijn er 181 verschillende mutaties beschreven), maar mutaties in 11beta-hydroxylase (CYP11B1), 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2), 17alfahydroxylase (CYP17A1), P450 oxidoreductase (PORD) en steroidogenic acute regulatory protein (StAR) zijn ook beschreven.



Figuur 1: overzicht steroid productie bijniere

Gevolgen

De ernst en gevolgen van de hormonale afwijkingen is m.n. afhankelijk van de resterende enzymwerking.

Klassieke AGS

1. Klassieke zoutverliezende vorm

De meest ernstige vorm van AGS is de klassieke zoutverliezende vorm. Hierbij is de enzymwerking <1%. Zonder behandeling treedt al direct bij de geboorte zoutverlies op, met uitdrogingsverschijnselen tot gevolg. Door hypocortisolisme kan een bijniercrisis ontstaan. Door het overschot aan androgenen is er bij meisjes sprake van vermannelijking van de uitwendige geslachtsorganen. In de vroege kindertijd kan er een vroege groeispurt ontstaan ten gevolge van een hoge concentratie androgenen (of te hoge concentratie van cortisol behandeling), en het vroeg rijpen en sluiten van de groeiplaten waardoor de uiteindelijke lengte onder het gemiddelde komt.

2. Klassieke viriliserende vorm

Deze vorm van klassieke AGS is milder omdat er geen sprake is van zoutverlies. Er is een hypocortisolisme en een overschot aan androgenen. Bij meisjes is bij de geboorte sprake van vermannelijking van de uitwendige geslachtsorganen. Bij jongens wordt deze vorm nu bij het hielprikprogramma ontdekt.

Niet klassieke AGS

Deze vorm van AGS wordt meestal pas op latere leeftijd ontdekt. Het klinisch beeld varieert van asymptomatisch tot verschillende gradaties van klachten en verschijnselen van androgeen overschot en cortisol deficiëntie. Bij vrouwen kan sprake zijn van acne, hirsutisme en menstruatiestoornissen. Bij mannen zijn de tekenen minder duidelijk.

Problemen die zich kunnen voordoen bij patiënten met AGS zijn:

- Relatief kleine eindlengte
- Overgewicht
- Fertiliteitsproblemen
- Virilisatie (uitwendige geslachtsorganen, acne <33%>, hirsutisme <59%>, lage stem bij vrouwen, alopecia <6-19%>)
- Seksuele stoornissen
- Verandering van sekse specifieke gedragingen/genderidentiteit problemen
- Verminderde botdichtheid

Epidemiologie

Klassieke AGS komt voor bij 1 op 10.000-20.000 geboorten. Niet klassieke AGS komt voor bij 0.1-0.2% van de populatie. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 15-20 kinderen geboren met AGS. De incidentie van dragers in de algehele populatie is 1 op 50-71.

Overzicht richtlijnen, recente literatuur

- Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. et al; Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline; J Clin Endocrinol Metab 2010 95: 4133-4160
- Claahsen H.L., Stikkelbroeck N.M.M.L., Otten, B.J., Hermus A.R.M.M.; Congenital adrenal hyperplasia – Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood; Pharmacology and Therapeutics 2011 132: 1-14
- Trapp C.M., Oberfield S.E.; Recommendations for treatment of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): an Update; Steroids 2012 77(4): 342-346
- Kim S.M., Ryabets-Lienhard A., Geffner M.E.; Management of Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood; Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012 19(6): 483-488
- Merke D.P., Poppas D.; Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia; Lancet Diab Endocrinol 2013 1(4): 341-352
- Auchus R.J.; Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia; Mol Cell Endocrinol 2015, doi: 10.1016/j.mce.2015.01.039
- Reisch N., Arlt W., Krone N.; Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency; Horm Res Paediatr 2011 76: 73-85
- Auchus R.J., Arlt W.; Approach to the patient: The adult with congenital adrenal hyperplasia; JCEM 2013 98(7): 2645-2655
- Kim C.J.; Congenital lipoid adrenal hyperplasia; Ann Ped Endocrinol Metab 2014 19: 179-183
- Muthusamy K., Elamin M.B., Smushkin G. et al; Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and metaanalysis; JCEM 2010 95: 4161-4172
- Piaggio L.A.; Congenital adrenal hyperplasia: review from a surgeon's perspective in the beginning of the twenty-first century; Front Pediatrics 2014 50(1):1-7

Stap 3: Inventarisatie van knelpunten

De knelpuntanalyse is uitgevoerd door onderzoek en bestudering van verschillende (informatie)bronnen en perspectieven van zorggebruikers en zorgverleners.

Onderdelen:

1. Literatuuronderzoek en verzameling richtlijncommentaren uit het veld
2. NIVEL rapport volwassenen met AGS 2005
3. NIVEL rapport kinderen met AGS en hun ouders 2010
4. Digitaal discussieforum

Vervolgens zijn deze bronnen gebruikt voor het maken van een enquête onder zorgvragers en een diepte-interview met zorgverleners.

1. Uitwerking literatuuronderzoek en richtlijncommentaar

Hieronder volgt een opsomming van 23 mogelijke punten die vanuit de richtlijn “*Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2010)*” naar voren zijn gekomen, aangevuld met de informatie verkregen uit het literatuuronderzoek. Daarnaast zijn twee suggesties gegeven voor aanpassing van deze richtlijn naar de Nederlandse situatie.

Hieronder volgt eerst de opsomming van de mogelijke problemen in de zorg voor mensen met AGS die vanuit de richtlijn en literatuur naar voren zijn gekomen.

1. Genotypering van individuen met AGS is moeilijk door de complexiteit van gen duplicaties, deleties en re-arrangements in het chromosoom 6p21.3. Er zijn meer dan 181 CYP21A2 mutaties bekend.
2. Screening test
 - De diagnostische waarde van de bepalingen is afhankelijk van de gebruikte assay (immuno-assay t.o.v. LC-MS/MS)
 - 17-OHP concentraties zijn bij geboorte hoog en dalen snel in de eerste postnatale dagen. De diagnostische accuratesse is minder goed in de eerste 2 dagen
 - 17-OHP concentraties zijn hoger bij prematuren, en bij baby's die ziek of gestrest zijn
3. Prenatale behandeling met dexamethason: experimenteel/protocollaire uitvoering door ervaren centra die uitkomstdata kunnen verzamelen bij voldoende hoge aantallen
 - Het effect van dexamethason bij de foetus is nog onvoldoende bekend
 - Doel: verminderen van virilisatie, verminderen van reconstructies postnataal, verminderen van emotionele stress

- Nog onvoldoende duidelijkheid over de dosering van steroïden en duur behandeling
 - Normaal is de cortisol concentratie bij de foetus vroeg in zwangerschap laag, stijgt in het derde trimester: continue dosering dexamethason resulteert in steroïd concentraties 60 maal hoger dan fysiologische concentraties
 - Behandeling is bedoeld/effectief voor 1 op 8 (autosomaal recessief 1 op 4 kans, geslacht)
 - start dexamethason: geen omzetting door 11-beta-HSD type 2 in placenta
 - start direct indien zwanger: virilisatie 6 weken
 - nader onderzoek pas mogelijk bij 10-12 weken
 - Mogelijkheid tot steeds betere/snellere bepaling geslacht (meten aanwezigheid foetale Y-chromosomaal DNA in matернаal bloed: inschatten goede indicatie behandeling (terug naar 1 op 4))
 - Effectiviteit
 - De studies die gedaan zijn ten aanzien van verminderde virilisatie zijn van lage kwaliteit (methodologie/sample size): succes percentage beschreven van 80-85%
 - Verminderde androgenisatie brein? (geen gegevens bekend van effecten)
 - Maternale veiligheid: milde bijwerkingen
 - Gewichtstoename (toename van gemiddeld 3 kg)
 - Striae
 - Oedeem
 - Foetale veiligheid
 - Orofaciale congenitale afwijkingen (twee studies OR 4.3/5.3, OR 1.7)
 - Geboortegewicht: 0.4-0.6 kg lager
 - Onduidelijkheid over de effecten op het metabolisme op de langere termijn (hypertensie, overgewicht, insuline resistentie)
 - Onduidelijkheid over de effecten op ontwikkeling hippocampus (emotionele/cognitieve problemen)
4. Diagnostiek niet-klassieke AGS
- Ochtend 17-OHP (6 nmol/L). Kruisreactiviteit steroïden/fout-positieven: betere diagnostische waarde met LC-MS/MS.
 - Synachtest nodig om diagnose te bevestigen (synachtest: 17-OHP >33nmol/L)
 - Er is discussie over de plaats van de genotypering: alleen bij afwijkende synachtest of voor genetische counseling, of altijd genotypering
 - Genotypering kan goed gebruikt worden om heterozygotie te ontdekken
 - Diagnostiek kan lastig zijn, aangezien er een grote variatie is in de manier van presentatie
5. Glucocorticoïd behandeling klassieke AGS
- Hydrocortison 1^e-lijns behandeling tijdens groei en ontwikkeling
 - Dagdosering: <20 mg/m² kinderen, <15-17 mg/m² jong volwassenen

- Onduidelijkheid over de beste frequentie en verdeling van de dosering over de dag
- Geen langwerkende steroïden tijdens groei en ontwikkeling
 - Mogelijk minder risico op bijwerkingen m.n. negatieve effecten op groei (prednison 15 x/dexamethason 70-80 x)
- Geen hydrocortison suspensie
 - Mogelijk ongelijke distributie in vloeistof
- Monitoring te veel steroïden/inadequate androgeen suppressie
 - Hypocortisolisme: risico bijniercrisis, onvoldoende suppressie androgenen leidend tot versnelling botrijping en verlies groeipotentie
 - Hypercortisolisme: onderdrukking groei, toename bloeddruk, overgewicht
 - Evaluatie klachten en verschijnselen (virilisatie, bloeddruk, lengte, gewicht)
 - Evaluatie laboratoriumdiagnostiek bij kinderen en volwassenen
 - 17-OHP, waarde speeksel 17-OHP? Waarde bloedspot 17-OHP (minder invasieve testen prettiger voor kinderen)
 - cortisol
 - androsteendion
 - testosteron
 - Evaluatie botontwikkeling/groei
- Verandering cortisol klaring puberteit, hoe hiermee om te gaan?
- Verschillen in glucocorticoïd en androgeen gevoeligheid
 - 0-1 jaar: lagere sensitiviteit androgenen, hogere sensitiviteit voor groei belemmerende effecten hydrocortison
 - 1-12 jaar: hoge sensitiviteit androgenen, minder hoge sensitiviteit effecten hydrocortison
 - Jongvolwassen leeftijd: 11-beta HSD werking minder, verminderde omzetting van cortison naar cortisol, hoge klaring, hogere renale uitscheiding cortisol (GH en IGF-1 hoger)
- 6. Mineralocorticoïd behandeling
 - Fludrocortison en zout suppletie bij klassieke AGS in postnatale periode en vroege kindertijd
 - Subklinische aldosteron deficiëntie is aanwezig bij alle vormen van 21-hydroxylase deficiëntie: evaluatie middels aldosteron/renine ratio
 - Betere natrium balans= minder ADH, ACTH, minder steroïden nodig
 - Gevoeligheid voor mineralocorticoïden varieert over de tijd: herhaalde evaluatie noodzakelijk (rijpheid tubuli nieren)
- 7. Stressschema glucocorticoïden
 - Stressdosering bij koorts, infecties, operatieve ingrepen, trauma

- Dosering o.b.v. leeftijd (moet er aanpassing plaatsvinden o.b.v. leeftijd?)
 - Emotionele/mentale stress (is hierbij een hogere dosering noodzakelijk?)
 - Sport (is hierbij een hogere dosering noodzakelijk?)
8. Behandeling klassieke AGS op volwassen leeftijd
- Volwassenen met klassieke AGS kunnen behandeld worden met kort- of langwerkende steroïden
9. Behandeling niet klassieke AGS
- Bij kinderen met niet klassieke AGS wel behandeling indien virilisatie, te vroeg startende/te snelle progressie pubarche, te snelle botontwikkeling
 - Geen behandeling indien asymptomatisch, wel bij klachten en verschijnselen van hyperandrogenisme
10. Monitoring complicaties
- Iatrogene Cushing
 - Botdichtheid: evaluatie bij kinderen en volwassenen
 - BMD meting (kinderen: nee, jongvolwassenen? Volwassenen? Onvoldoende data leeftijd >40 jaar, mannen)
 - Adviezen t.a.v. vitamine D? calcium? beweging?
 - Beeldvorming
 - Bijniereen: geen routine screening
 - Testes (TART): frequentie echo?
 - Cyclusstoornissen (functioneel ovarieel hyperandrogenisme)
 - Orale anticonceptiva
 - Overgewicht/hypertensie/insuline resistentie
 - Hogere BMI (meer vet)
 - 50% heeft overgewicht
 - 16-25% heeft obesitas
 - Hypertensie?
 - Glucose-intolerantie?
 - Zwangerschapsdiabetes (20%)
 - Lipiden? M.n. op volwassen leeftijd >50 jaar?
 - Aandacht voor life style adviezen vanaf jonge leeftijd
 - Vaatafwijking (IMT): prognostische implicaties?
11. Reconstructieve ingrepen meisjes met klassieke AGS
- Op welk moment? Voordelen vroeg (elasticiteit hoger t.g.v. oestrogenen placenta) versus laat (vaginale stenose waarvoor dilatatie, fistels?)
 - Expertise centra chirurgie?
 - Beste methode?
 - Psychoseksuele gezondheidsverschillen vroeg versus laat?

- Angst/zorgen/hechting ouders?
 - Autonomie jong volwassene?
 - Cosmetiek
 - Functionaliteit
 - Effect van ingreep op kwaliteit van leven?
12. Experimentele therapieën om groei te stimuleren
- Voorspelde lengte < -2.25 SD: deelname aan onderzoek naar effect groei bevorderende geneesmiddelen
 - Meer onderzoek nodig naar effecten van: antiandrogenen (flutamide), aromatase-inhibitor (testolacton), GH, GnRHa
 - Meta-analyse: eind-lengte bij AGS 1.37 SD (10 cm) minder dan gemiddeld
 - Voorkomen hypercortisolisme en hyperandrogenisme
 - >15 mg/m² glucocorticoïden
 - Langwerkende steroïden
13. Adrenalectomie
- Selectief: volwassen vrouwen met salt-wasting CAH met infertiliteit
 - Minder virilisatie
 - Minder hoge doses glucocorticoïden
 - Mogelijkheid/risico's bijniercrisis
 - Risico's operatie
 - Verlies DHEA, effecten van lagere concentratie epinefrine?
 - Gevolg bij adrenal rest tissue?
14. Fysiologische glucocorticoïd suppletie
- Slow release/dual release en hydrocortison infusie
 - Verbeteringen op de lange termijn?
15. Epinefrine suppletie
- Effecten op hypoglykemie bij ziekte
 - Effecten op sport?
 - Onderzoek gevolgen van deficiëntie en effecten van suppletie epinefrine noodzakelijk
16. CRH en ACTH antagonisten
- Gerandomiseerde studies noodzakelijk
17. Gen therapie
- Mogelijkheid om ziekte te genezen?

18. Genetische counseling

- Klassieke AGS: (25% kans op AGS en 50% kans op drager (asymptotisch))
 - Kans op een kind met AGS 1 op 120
- Niet klassieke
 - Kans op een kind met AGS 1 op 240

19. Transitieperiode

- Plan voor transitieperiode?
- Samenwerking
- Gynaecologisch onderzoek vrouwen met klassieke AGS: nagaan of additionele chirurgie noodzakelijk is
- Aandacht voor seksualiteit, orale anticonceptiva
- Compliantie?
- Kennis over de ziekte

20. Fertiliteit

- Fertiliteit bij mannen met AGS
 - TART
 - Suppressie gonadotrofines door hyperandrogenisme bijnier
 - Preservatie zaadcellen
- Fertiliteit bij vrouwen met AGS
 - Lagere zwangerschapscijfers
 - Minder voldragen zwangerschappen

21. Behandeling tijdens zwangerschap

- Monitoring: 17-OHP verhoogd, kan niet gebruikt worden
- Behandeling met hydrocortison en fludrocortison
- Dosering hydrocortison en fludrocortison?
- Stressinstructies rondom bevalling?

22. Begeleiding bij diagnose voor kind en ouders

- Informatie over de aandoening
- Uitleg aan omgeving
- Psychologische begeleiding: uiterlijk, gender identiteit, seksuele dysfunctie

23. Meting van kwaliteit van leven als behandeldoel

- Gevalideerde vragenlijsten, specifiek voor problemen bij AGS voor kinderen en volwassenen

Suggesties voor opmerkingen bij de richtlijn:

Uit het literatuuronderzoek en interviews met experts zijn twee suggesties voortgekomen voor aanpassing van de richtlijn naar de Nederlandse situatie.

- Bij alle mensen waarbij verdenking bestaat op AGS, moet genotypering worden gedaan
- Vanaf de puberteit moet jaarlijks met echo gecontroleerd worden op TART's.

2. NIVEL rapport volwassenen met AGS 2005

NIVEL rapport 2005, enquête onder de leden van de Bijniervereniging NVACP met AGS naar de ervaren problemen in het dagelijkse leven en ervaren knelpunten in het zorgproces. In totaal hebben 27 patiënten met AGS deelgenomen aan de enquête.

- *Lichamelijke en psychische klachten, beperkingen*

- Bij 67% van de ondervraagden zijn dagelijks klachten aanwezig. De meest voorkomende klachten die beschreven werden zijn:
 - Moeheid (93%)
 - Spier- en gewrichtsklachten (52%)
 - Stemmingsklachten (43%)
 - Zoutbehoefte (52%)
 - Libidoverlies (50%)
 - Hoofdpijn 48%)

Er komen 4 maal vaker andere chronische ziekten voor, zoals hypertensie, hypothyreoïdie en osteoporose.

- *Functioneren: relaties, (vrijwilligers)werk*

Mensen met AGS gaan minder vaak uit en nemen minder vaak deel aan sociale activiteiten. 20% van de ondervraagden heeft problemen op het werk. Twee van de 3 mensen geeft aan weinig steun van collega's te ervaren. Er komen tweemaal vaker financiële problemen voor. 20% ervaart problemen met op vakantie gaan. Mensen met AGS doen gemiddeld minder vaak aan vrijwilligerswerk.

- *Beïnvloeding van levensstijl: medicatie, intoxicaties, voeding, lichaamsbeweging*

Minder dan 50% van de ondervraagden houdt rekening met voeding of heeft een speciaal dieet. 33% van de ondervraagden sport. Zes op de 10 mensen is voorbereid op een Addison crisis door extra medicatie bij zich te hebben. Minder dan 20% is in

staat zichzelf een injectie toe te dienen. Meer dan de helft van de ondervraagden heeft moeite met het onder controle houden van de aandoening ten tijde van stress.

- *Gebruik van de zorg: frequentie gebruik van de zorg, tevredenheid*

Mensen met AGS maken meer gebruik van gezondheidszorg

- Fysiotherapie (1 op 3 t.o.v. 1 op 5)
- Alternatieve zorg (10 keer meer)
- Geestelijke gezondheidszorg (3 keer meer)
- Meer ziekenhuisopnames
- Hoger gebruik geneesmiddelen (9 van 10 t.o.v. 4 van 10)

Bij 30% van de ondervraagden waren klachten aanwezig over de zorg:

- Bejegening 60% (aandacht, nakomen afspraken, serieus nemen)
- Verkeerde diagnose of behandeling 30%
- Organisatorische problemen (wachttijden, bereikbaarheid, informatieverstrekking)

Lijst van knelpunten uit NIVEL onderzoek 2005 volwassenen met AGS

1. Mensen met AGS hebben dagelijks klachten ondanks behandeling
2. Er komen bij mensen met AGS vaker andere chronische ziekten voor
3. Mensen met AGS ervaren vaker problemen met het werk
4. Mensen met AGS ervaren vaker problemen met andere sociale activiteiten
5. Er komen bij mensen met AGS vaker financiële problemen voor
6. Mensen met AGS zijn nog onvoldoende voorbereid op (aanpassing voor voorkomen en behandeling van) een Addison crisis
7. Mensen met AGS maken vaker gebruik van de gezondheidszorg
8. Klachten over de zorg gaan m.n. over bejegening en verkeerde diagnostiek of behandeling

3. NIVEL rapport kinderen met AGS en hun ouders 2010

In 2010 is bij kinderen met AGS en hun ouders onderzoek gedaan naar de invloed van AGS op het fysiek, sociaal en maatschappelijk functioneren. De respons op dit onderzoek was groot, 74% van de leden met AGS nam deel aan de enquête (in totaal 130 deelnemers). Hieronder volgt een samenvatting van de resultaten.

- *Ziekte gerelateerde kenmerken*

- Bij 50% van de deelnemers waren blijvend klachten aanwezig in het dagelijks

leven, namelijk stemmingswisselingen, lusteloosheid, slaperigheid, pijn in het bewegingsapparaat (m.n. benen)

• *Ziektelast*

- Bij ouders van jonge kinderen is de angst over de aandoening en de behandeling groter dan bij ouders van oudere kinderen
- 79% van de ouders heeft moeite met het onder controle houden van de ziekte
- 33% van de kinderen heeft wel eens een crisis
- 10% van de kinderen geeft aan beperkingen te ervaren door AGS

• *Zelfmanagement*

- Vanaf jonge leeftijd (7 jaar) neemt het kind deel aan het managen van de ziekte
- Kinderen geven aan extra medicatie bij zich te hebben
- <50% van de kinderen neemt hydrocortison ampul mee
- 67% van de ouders kan zelf een hydrocortison injectie toedienen
- 50% van de kinderen draagt een SOS armband/penning
- >50% van de kinderen >4 jaar neemt zelf medicatie in
- Het grootste deel van de kinderen heeft geen alarmbrief bij zich
- Zeer weinig kinderen zijn in staat zelf een hydrocortison injectie te injecteren
- 75% geeft aan trouw medicatie in te nemen
- Bij het kind heersen geen zorgen over de medicatie of effecten van behandeling op de lange termijn
- Met het vorderen van de leeftijd stellen kinderen steeds meer vragen over: erfelijkheid en uitleg van de aandoening aan leeftijdgenootjes
- Kinderen geven aan geen moeite te hebben met bewegen, dieet en sport
- Kinderen geven aan weinig informatie te krijgen over de aandoening

• *Professionele zorg*

- Hulpverleners weten niet voldoende over de aandoening
- Paramedici en alternatief behandelaars worden bijna niet bezocht
- Kinderen bezoeken gemiddeld 4 maal per jaar een endocrinoloog/kinderarts
- De apotheek geeft weinig mondelinge informatie

• *Maatschappelijk functioneren*

- 50% van de ouders geeft aan de levensstijl te hebben aangepast
- Ouders van oudere kinderen vertellen minder over de aandoening aan de omgeving
- Een deel van de ouders geeft aan gestopt te zijn met werken
- Ouders merken weinig problemen op school
- Ouders geven aan dat contact met kinderen goed is
- Ouders geven aan dat er geen problemen zijn met sport

- Ouders geven aan niet extra bezorgd te zijn, kunnen de kinderen goed loslaten
- Kinderen geven geen problemen aan met school, sport of andere activiteiten
- Kinderen geven aan geen problemen te hebben met het aangaan en onderhouden van sociale contacten
- Kinderen geven aan dat de aandoening hun school- of beroepskeuze niet beïnvloed

Lijst knelpunten NIVEL onderzoek 2010 kinderen met AGS en hun ouders

1. Er zijn persisterend klachten in het dagelijkse leven aanwezig ondanks behandeling
2. Bij ouders met jonge kinderen met AGS heerst angst over de aandoening en de behandeling
3. Ouders hebben moeite met het onder controle houden van de aandoening
4. Er wordt te weinig aandacht besteed aan de preventie van het optreden van een bijniercrisis bij ouders en kinderen (geen hydrocortison injectie bij zich, geen alarmbrief bij zich, dragen te weinig SOS armband/penning)
5. Ouders en kinderen zijn onvoldoende in staat om zelf een hydrocortison injectie toe te dienen
6. Kinderen vinden dat ze te weinig informatie krijgen over de aandoening
7. Hulpverleners weten niet voldoende over de aandoening
8. Apothekers geven te weinig mondeling uitleg over de medicatie
9. De aandoening heeft soms tot gevolg dat ouders stoppen met werken

4. Digitaal forum

Voor het onderdeel digitaal discussieforum is het forum van de Bijniervereniging NVACP gebruikt van 2011 t/m 2015. Het doel was om te ontdekken:

- wat er leeft onder de leden met AGS en mantelzorgers
- waar de meeste vragen over worden gesteld
- waar onderling het meest over wordt gesproken

Alle onderwerpen zijn in tabel 7 weergegeven (prioriteit van hoog naar laag, d.w.z. dat het onderwerp Medicatiegebruik met de bijbehorende vragen vaker als knelpunt wordt ervaren dan het onderwerp Maatschappelijk functioneren).

Tabel 7: Onderwerpen digitaal forum

Onderwerp	Vragen
Medicatiegebruik	Welke dosering hydrocortison moet ik gebruiken Hoe vaak per dag moet ik hydrocortison gebruiken Mag ik de hydrocortison later nemen als ik wil uitslapen Welk preparaat is beter hydrocortison of prednison Wat moet ik doen als ik mijn medicatie eenmaal heb vergeten in te nemen De apotheek levert geen capsules (in bepaalde dosering) Wat zijn de bijwerkingen van dexamethason Wat is Plenadren
Maatschappelijk functioneren	Ik kan minder werken i.v.m. persisterende klachten Hoe begeleid ik mijn kind met AGS op de kleuterschool Hoe begeleid ik mijn kind met AGS op de basisschool
Persisterende klachten	Misselijkheid Pijnlijke spieren en gewrichten Moeheid Stress en gespannenheid Slaapproblemen Hoofdpijn
Addison crisis	Wanneer ontstaat een bijniercrisis Wat zijn de klachten van een Addison crisis
Stressinstructies	Hoe verhoog ik de hydrocortison bij stress Hoe verhoog ik de hydrocortison bij sport Hoe moet ik de noodinjectie gebruiken

Tabel 7: Onderwerpen digitaal forum (vervolg)

Onderwerp	Vragen
Kennis over de aandoening	Hulpverleners zijn onvoldoende op de hoogte van AGS (huisarts, ambulance personeel) Hoe maak ik AGS bespreekbaar in mijn omgeving Welke vormen van AGS zijn er
Follow up	Moet ik gevaccineerd worden (influenza) Hoe is de lichamelijke ontwikkeling van mijn kind met AGS Hoe is de mentale ontwikkeling bij mijn kind met AGS Moet de behandeling van AGS aangepast worden in de zwangerschap Moet de behandeling van AGS aangepast worden in de puberteit
Wensen zorggebruiker	Begeleiding en advies hoe in dagelijkse leven om te gaan met AGS bij mijn kind is onvoldoende
Diagnostiek	Het heeft lang geduurd voordat de juiste diagnose is gesteld

Lijst knelpunten digitaal forum

1. Onvoldoende informatie en kennis over type glucocorticoïd preparaat, dosering en frequentie per dag
2. Onvoldoende begeleiding en informatie over hoe begeleid ik mijn kind met AGS (school, ontwikkeling)
3. Persisterende klachten in het dagelijks leven, hoe hiermee om te gaan
4. Onvoldoende informatie en kennis over bijniercrisis en hydrocortison stressinstructies
5. Onvoldoende informatie en kennis over AGS bij hulpverleners
6. Welke vormen van AGS bestaan er
7. Hoe licht ik de omgeving in over AGS
8. Onvoldoende informatie over aanpassing van behandeling in puberteit, zwangerschap
9. De duur tot het stellen van de diagnose is te lang

Stap 4: Prioriteren van knelpunten

De kennis verkregen uit bovenstaande onderdelen (literatuuronderzoek, richtlijnbestudering, NIVEL onderzoek onder volwassenen, kinderen met AGS en hun ouders en digitaal forum) is gebruikt voor de ontwikkeling van een enquête onder zorgvragers en voor de diepte-interviews met experts. De knelpunten die aan het licht zijn gekomen bij bovenstaande bronnen zijn voorgelegd in de enquête. Daarnaast zijn ook mogelijke knelpunten in de organisatie van de zorg in de enquête verwerkt. Door het toevoegen van open vragen is in de enquête de mogelijkheid gegeven om knelpunten die onvoldoende of niet in de enquête aan bod kwamen alsnog aan te geven.

Enquête onderzoek patiënten en mantelzorgers

Onder de leden van de Bijniervereniging NVACP (met AGS) is een enquête gehouden.

- Aantal deelnemers aan de enquête 34
- 24 vrouwen en 10 mannen
- Gemiddelde leeftijd: vrouwen 39 jaar (range 18-68 jaar), mannen 34 jaar (range 3-58 jaar)
- Bij 88% is de diagnose gesteld door een medische specialist (internist-endocrinoloog of kinderarts).
- Behandeling in universitair medisch centrum 76%, perifeer centrum 24%

De enquête bestaat uit 39 vragen (meerkeuze en open vragen). Een deel van de vragen is bedoeld als inventarisatie van knelpunten. De overige vragen zijn gesteld om meer te weten te komen over de kenmerken van de deelnemers.

Eerst volgt een tabel met de gevonden percentages voor de knelpunten die voortkomen uit de keuzevragen (tabel 8). De knelpunten staan op volgorde van belangrijkheid, dus van hoogste naar laagste percentages. Daarna volgt een overzicht van de knelpunten die voortkomen uit de open vragen.

Keuzevragen

Tabel 8: Antwoorden op de keuzevragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q14	Onvoldoende expertise van de zorgverlener voor AGS?	28 (34)	83%
Q25	Problemen met vergoeding door zorgverzekeraar?	22 (33)	67%
Q12	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen de verschillende hulpverleners?	20 (34)	59%
Q16	Er is geen zorgplan aanwezig?	15 (34)	44%

Tabel 8: Antwoorden op de keuzevragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q18	Gebrek aan een centrale zorgverlener?	14 (34)	41%
Q9	Onvoldoende aandacht voor effect stellen van de diagnose op partner/familieleden?	13 (33)	39%
Q11	Onvoldoende samenwerking tussen de verschillende hulpverleners?	13 (34)	38%
Q10	Problemen bij de herkenning van AGS?	12 (34)	35%
Q27	Alleen aandacht besteden aan medische zaken?	11 (34)	32%
Q8	Onvoldoende aandacht voor effect stellen van de diagnose op patiënt?	10 (32)	31%
Q5	Ongerustheid maar niet meteen serieus genomen door zorgverlener?	10 (33)	30%
Q29	Problemen in de vervolgbehandeling?	9 (33)	29%
Q21	Verkeerde behandeling van de aandoening heeft tot problemen geleid?	8 (33)	25%
Q37	Onvoldoende informatie apotheek over medicatie	8 (33)	24%
Q28	Problemen in de organisatie van de zorg	7 (34)	21%
Q34	Onvoldoende informatie gekregen om bijniercrisis te voorkomen?	7 (34)	21%
Q35	Onvoldoende informatie stressinstructies?	7 (34)	21%
Q26	Zelfmanagement wordt te weinig ingezet?	6 (34)	18%
Q24	Problemen met bejegening door zorgverlener	5 (33)	15%
Q32	Geen begeleiding verpleegkundig specialist?	4 (34)	12%
Q6	Geen medewerking aan second opinion door zorgverlener?	3 (33)	9%
Q36	Problemen bij inname van medicatie?	3 (34)	9%
Q22	Onvoldoende voorlichting over ziekte en behandeling?	2 (33)	6%

Open vragen

In de enquête komen ook open vragen voor. De open vragen en de reacties die daarop zijn gegeven staan hieronder weergegeven. Bij iedere vraag is het totale aantal reacties weergegeven (tussen haakjes achter iedere vraag). Achter ieder antwoord is ook te zien hoe vaak dit antwoord is gegeven.

Vervolgens is specifiek gekeken naar de antwoorden op de open vragen en is nagegaan, of antwoorden eigenlijk al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen. Bij de antwoorden die al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen staat het nummer van de vraag in rechte haken erachter. De open vragen die nieuw zijn, zijn onderstreept.

Q3 Hoe lang heeft het geduurd na het ontstaan van de eerste klachten voordat bij u de diagnose AGS is gesteld? (Diagnostische vertraging) [Q10]

- 76% kinderleeftijd (56% in eerste 2 levensjaren, 21% tussen 5-10 jarige leeftijd)
- 12% onbekend
- 12% volwassen leeftijd (18,20,30 en 55 jarige leeftijd)

Q7 Welke problemen ervaart u/heeft u ervaren bij het onderzoek naar de klachten en verschijnselen van de aandoening en het stellen van de diagnose door zorgverleners? (17 reacties)

- Onbekendheid van de aandoening bij huisarts, medisch specialist daarom aandoening lang miskend (10x) [Q10]
- Langdurig traject, onzekerheid en angst (2x) [Q5]
- Uitvoering van sommige testen bij baby/kind moeizaam (sparing 24-uurs urine, bloedonderzoek) (2x)
- Gebrek aan informatie die aandoening en onderzoek op een simpele manier uitlegt (3x) [Q22]

Q19 Wat vindt u goed of juist niet goed aan de zorg? (16 reacties)

Goed:

- Goede organisatie van de zorg bij spoedgevallen (2x)
- Overleg met experts (1x)
- Opstellen van een zorgplan (1x)
- Centrale hulpverlener (1x)

Niet goed:

- Teveel aandacht voor proces en protocol, gaat ten koste van aandacht (2x) [Q8]
- Patiënt moet meer eigen regie voeren (1x) [Q26]
- Te weinig begeleiding bij het omgaan met de ziekte in privé en werk (2x) [Q27]
- Duidelijke en begrijpelijke documentatie/naslag over aandoening (2x) [Q22]
- Stressinstructies al vanaf jonge leeftijd geven (1x) [Q35]
- Onvoldoende aandacht voor en behandeling van resterende klachten (3x) [Q29]

Q20 Welke problemen ervaart u bij de behandeling van AGS? (21 reacties)

- Onbekendheid van de aandoening bij andere zorgverleners (noodzaak stressinstructies operatie) (4x) [Q14]
- Resterende klachten waar geen behandeling voor is (8x) [Q29]
- Geen begeleiding bij psychosociale klachten (1x) [Q27]
- Wisseling van artsen tijdens follow up (3x) [Q28]
- Onvoldoende kennis over nuances aanpassing medicatie (5x) [Q14]

Q30 Wat zijn uw wensen als zorggebruiker? Wat moet er aan de zorg voor mensen met AGS verbeteren? (20 reacties)

- Verbeteren van de informatie en deskundigheid aandoening (8x) [Q14]
- Meer wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe behandelingsvormen (2x)
- Bij spoedgeval op SEH: beter luisteren naar patiënt en meer overleg met behandelend specialist (4x) [Q12]
- Meer informatie over begeleiding tijdens zwangerschap (1x)
- Meer aandacht voor verbeteren van stressbestendigheid en psychosociale problemen (3x) [Q27]
- Meer aandacht voor zelfmanagement (1x) [Q26]
- Begeleiding door verpleegkundig specialist (1x) [Q32]

Q31 Welke problemen ervaart u in het dagelijks leven, bijvoorbeeld op het gebied van school, werk of vrijetijdsbesteding? (23 reacties)

- Moeheid en gebrek aan energie (12x) [Q29]
- Minder goed in staat te werken (3x)
- Verminderde stressbestendigheid (4x) [Q29]
- Sociale armoede (2x)
- Neurocognitieve problemen (2x) [Q29]

Q33 Welke klachten of problemen geven voor u een vermindering van uw kwaliteit van leven? (20 reacties)

- Moeheid, gebrek aan energie, futloosheid (13x) [Q29]
- Stemningsstoornis (2x) [Q29]
- Pijn (4x) [Q29]
- Gastro-intestinale klachten (3x) [Q29]
- Vermannelijking (1x) [Q29]
- Slaapstoornissen (2x) [Q29]
- Bijwerkingen medicatie (3x) [Q29]
- Concentratieproblemen (1x) [Q29]
- Verminderde stressbestendigheid (2x) [Q29]

Q38 Zijn er voor u andere knelpunten in de zorg voor mensen met AGS die niet in de enquête aan bod zijn gekomen? (8 reacties)

- Meer onderzoek nodig naar de kwaliteit van een apotheek (1x)
- Gebrek aan kennis over de aandoening bij artsen (1x) [Q14]
- Extra begeleiding nodig van een specialist tijdens zwangerschap (1x)
- Onvoldoende informatie over de effecten van de ziekte en behandeling op de lange termijn (1x) [Q22]
- Onvoldoende deskundigheid specialist (2x) [Q14]
- Onvoldoende begeleiding van transitie van kinder- naar volwassenleeftijd (1x)
- Onvoldoende aandacht en begeleiding bij psychische klachten (1x) [Q27]

Vervolgens zijn de open vragen die nog niet aan bod zijn gekomen bij de meerkeuze vragen toegevoegd aan de tabel voor de uitkomsten van de meerkeuzevragen. Dat zijn de open vragen:

- O1: Uitvoering van sommige testen bij baby/kind moeizaam (sparing 24-uurs urine, bloedonderzoek) (2 van in totaal 17 reacties = 11.8%, 2 van in totaal 34 = 5.9%)
- O2: Meer wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe behandelingsvormen (2 van in totaal 20 reacties= 10%, 2 van in totaal 34 =5.9%)
- O3: Meer informatie over begeleiding tijdens zwangerschap (1 van in totaal 20 reacties= 5%, 1 van in totaal 34 =2.9%)
- O4: Minder goed in staat te werken (3 van in totaal 23 reacties = 13%, 3 van in totaal 34 reacties =8.8%)
- O5: Sociale armoede (2 van in totaal 23 reacties= 8.7%, 2 van in totaal 34 reacties = 5.9%)
- O6: Meer onderzoek nodig naar de kwaliteit van een apotheek (1 van in totaal 8 reacties = 12.5%, 1 van in totaal 34 reacties = 2.9%)
- O7: Extra begeleiding nodig van een specialist tijdens zwangerschap (1 van in totaal 8 reacties = 12.5%, 1 van in totaal 34 reacties = 2.9%)
- O8: Onvoldoende begeleiding van transitie van kinder- naar volwassenleeftijd (1 van in totaal 8 reacties = 12.5%, 1 van in totaal 34 reacties = 2.9%)

In tabel 9 staan de resultaten van de meerkeuze en de open vragen samen.

Tabel 9

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q14	Onvoldoende expertise van de zorgverlener voor AGS?	28 (34)	83%
Q25	Problemen met vergoeding door zorgverzekeraar?	22 (33)	67%
Q12	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen de verschillende hulpverleners?	20 (34)	59%

Tabel 9 (vervolg)

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q16	Er is geen zorgplan aanwezig?	15 (34)	44%
Q18	Gebrek aan een centrale zorgverlener?	14 (34)	41%
Q9	Onvoldoende aandacht voor effect stellen van de diagnose op partner/familieleden?	13 (33)	39%
Q11	Onvoldoende samenwerking tussen de verschillende hulpverleners?	13 (34)	38%
Q10	Problemen bij de herkenning van AGS?	12 (34)	35%
Q27	Alleen aandacht besteden aan medische zaken?	11 (34)	32%
Q8	Onvoldoende aandacht voor effect stellen van de diagnose op patiënt?	10 (32)	31%
Q5	Ongerustheid maar niet meteen serieus genomen door zorgverlener?	10 (33)	30%
Q29	Problemen in de vervolgbehandeling?	9 (33)	29%
Q21	Verkeerde behandeling van de aandoening heeft tot problemen geleid?	8 (33)	25%
Q37	Onvoldoende informatie apotheek over medicatie	8 (33)	24%
Q28	Problemen in de organisatie van de zorg	7 (34)	21%
Q34	Onvoldoende informatie gekregen om bijniercrisis te voorkomen?	7 (34)	21%
Q35	Onvoldoende informatie stressinstructies?	7 (34)	21%
Q26	Zelfmanagement wordt te weinig ingezet?	6 (34)	18%
Q24	Problemen met bejegening door zorgverlener	5 (33)	15%
O4	Minder goed in staat te werken	3 (23)	13%
O6	Meer onderzoek nodig naar de kwaliteit van een apotheek	1 (8)	12.5%
O7	Extra begeleiding nodig van een specialist tijdens zwangerschap	1 (8)	12.5%
O8	Onvoldoende begeleiding van transitie van kinder- naar volwassenleeftijd	1 (8)	12.5%
Q32	Geen begeleiding verpleegkundig specialist?	4 (34)	12%
O1	Uitvoering van sommige testen bij baby/kind moeizaam (sparing 24-uurs urine, bloedonderzoek)	2 (17)	11.8%
O2	Meer wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe behandelingsvormen	2 (20)	10%

Tabel 9 (vervolg)

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q6	Geen medewerking aan second opinion door zorgverlener?	3 (33)	9%
Q36	Problemen bij inname van medicatie?	3 (34)	9%
O5	Sociale armoede	2 (23)	8.7%
Q22	Onvoldoende voorlichting over ziekte en behandeling?	2 (33)	6%
O3	Meer informatie over begeleiding tijdens zwangerschap	1 (20)	5%

Diepte interview met de experts op het gebied van AGS

Voor de inventarisatie van de knelpunten uit het oogpunt van de zorgverlener zijn diepte-interviews gehouden. Er is gekozen om twee experts, een internist-endocrinoloog en een kinderarts-endocrinoloog te laten deelnemen die veel volwassenen respectievelijk kinderen met AGS behandelen en betrokken zijn bij wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Daarnaast worden ze regelmatig door andere zorgverleners geconsulteerd. Tijdens het interviews is gevraagd naar de knelpunten die door de zorgverlener worden ervaren. Daarna is ook de lijst van mogelijke knelpunten die uit het literatuuronderzoek naar voren kwam en vanuit de richtlijn voorgelegd. Daarna is een lijst van knelpunten ontstaan. De knelpunten kwamen sterk overeen onderling. Na beoordeling door de twee geïnterviewde zorgverleners is zo een toplist van knelpunten ontstaan. Uit het interview kwamen niet alleen knelpunten maar ook voorstellen voor aanbevelingen voor verbetering van de zorg voor mensen met AGS naar voren. Deze aanbevelingen zijn los van de knelpunten beschreven.

13 mei 2015

Nike Stikkelbroeck, internist-endocrinoloog

Expertise AGS

AGS is een zeldzame aandoening. In het algemeen is er een gebrek aan voldoende kennis over de diagnostiek, behandeling en follow-up van AGS bij artsen die niet werkzaam zijn in een expertise centrum. De mogelijkheid van onderling overleg tussen hulpverleners zal de kwaliteit van zorg verbeteren. Deze “counseling op afstand” zal mogelijk goede verspreiding geven van de kennis over AGS.

Genetisch onderzoek

Het is van groot belang om genetisch onderzoek te verrichten bij mensen waarbij verdenking bestaat op AGS om de diagnose te bevestigen. Het komt nog steeds voor dat

er geen genetisch onderzoek wordt verricht en mensen soms ten onrechte behandeld worden. Behandeling leidt dan tot mogelijke complicaties van glucocorticoïd behandeling en de mogelijkheid van het ontwikkelen van een levensbedreigende bijniercrisis ten tijde van ziekte en ernstige stress. Het genetisch onderzoek moet plaatsvinden in een laboratorium dat gespecialiseerd is op dat gebied. Het is goed uitvoerbaar.

Prenatale behandeling met dexamethason

Er is nog onvoldoende duidelijkheid over de juiste wijze van behandeling (dosering, start moment) en de mogelijke effectiviteit en de complicaties van prenatale dexamethason behandeling voor de foetus en moeder. De mogelijkheden voor het bepalen van het geslacht (door meten van aanwezigheid van foetale Y-chromosomale DNA in matернаal bloed) is steeds beter mogelijk en daarmee kan de indicatie voor behandeling beter gesteld worden zodat nadelige effecten van prenatale dexamethason behandeling voorkomen kunnen worden. De behandeling moet alleen in een centrum met de juiste expertise uitgevoerd worden. Er wordt nu nog regelmatig prenatale dexamethason behandeling gegeven in hoge dosering en in een zeer vroeg stadium, ook in centra die niet gespecialiseerd zijn.

Bepaling van androsteendion

De bepaling van androsteendion moet goed gevalideerd worden. Er moet overeenstemming zijn tussen de verschillende laboratoria om de beste bepalingsmethode toe te passen. Fout-positieve uitslagen (door kruisreactiviteit) komen namelijk regelmatig voor.

Glucocorticoïd behandeling

Het is niet duidelijk wat de beste manier van glucocorticoïd behandeling is. Eerste keus preparaat is hydrocortison, maar indien er problemen optreden kan daarnaast gebruikt worden gemaakt van langwerkende glucocorticoïden. Ook bestaat er discussie over de juiste wijze van toediening (volgens het circadiane/diurnale ritme of juist niet).

Stressinstructies

Stressinstructies zijn van groot belang voor mensen met AGS die glucocorticoïden gebruiken om een levensbedreigende bijniercrisis te voorkomen. Het is wenselijk dat er landelijke stressinstructies worden geformuleerd. Goede stressinstructies zijn essentieel.

Behandeling niet klassieke AGS

Er is discussie of mensen met niet klassieke AGS wel behandeld moeten worden (met glucocorticoïden) t.a.v. effectiviteit en m.n. ook ten aanzien van het mogelijk optreden van complicaties op de lange termijn.

Monitoring van behandeling

Er wordt in de behandeling nog steeds gestreefd naar een normaal 17-OHP. Dit geeft

echter een oversuppletie van glucocorticoïden. Er moet gestreefd worden naar een normaal androsteendion. Soms wordt daarbij een 17-OHP gezien dat 5-10 maal hoger is dan het referentiegebied.

Monitoring van mogelijke complicaties

Het is onduidelijk of er overal voldoende aandacht is voor de mogelijke complicaties van glucocorticoïden op de lange termijn (metabolisme, botdichtheid, risico op hart- en vaatziekten).

Reconstructieve ingrepen

Deze ingrepen worden nog steeds vroeg uitgevoerd. De operatieve methode en uitvoering zijn sterk verbeterd. De ingreep moet uitgevoerd worden in een expertisecentrum (DSD centrum). Er lijken zich in de huidige generatie jong volwassenen, relatief weinig problemen voor te doen ten aanzien van functionaliteit, cosmetiek, seksualiteit en kwaliteit van leven.

Transitieperiode

Er moet meer aandacht zijn voor de transitieperiode. Deze periode gaat gepaard met allerlei veranderingen die invloed kunnen hebben op de instelling en behandeling. Er moet aandacht zijn voor de juiste wijze van communicatie. Er moet zowel ondersteuning zijn voor de jongvolwassen patiënt als voor de ouder.

Genetische counseling

Genetische counseling moet een vaste plek hebben bij het informeren van patiënten met AGS.

Fertiliteit

Er moet voldoende en tijdig aandacht besteed worden aan fertiliteit. De prognose van de fertiliteit is onzeker. In de praktijk lijken fertiliteitsproblemen zich meer bij mannen dan bij vrouwen voor te doen.

Zwangerschap en AGS

In de zwangerschap is het nodig te controles te intensiveren. Er moet goede instructie worden gegeven over de mogelijke toename van hydrocortison behoefte. De hydrocortison en fludrocortison worden z.n. aangepast in de zwangerschap, maar niet standaard. Stressinstructies rondom de bevalling zijn noodzakelijk.

Zelfmanagement

Het zelfmanagement van de patiënt is belangrijk. Dit kan al in de transitiefase worden versterkt. Meer aandacht besteden aan zelfmanagement kan leiden tot een verbetering van de zorg.

Diepte-interview met de experts op het gebied van AGS

15 mei 2015

Hedi Claahsen, kinderarts-endocrinoloog

Harmonisatie diagnostische bepalingen

De bepaling van 17-OHP moet geharmoniseerd worden. Er moet overeenstemming zijn tussen de verschillende laboratoria om de beste bepalingsmethode toe te passen. Fout-positieve uitslagen (door kruisreactiviteit) komen namelijk regelmatig voor. De RIA geeft nog regelmatig fout-positieve uitslagen. Daarom moet de bepaling uitgevoerd worden d.m.v. een LC-MS/MS. Dit geldt ook voor andere steroïden.

Genotypering

Genotypering van mensen met AGS moet in een centrum gebeuren met voldoende expertise, gezien de complexiteit van gen duplicaties en rearrangements en het grote aantal mutaties die aanwezig kunnen zijn. In het Radboud Universitair Medisch Centrum worden deze mutaties allemaal onderzocht. Bij mensen met verdenking op AGS moet altijd bevestigingsdiagnostiek in de vorm van genotypering worden gedaan. Dit is ook belangrijk voor genetische counseling

Beschikbaarheid van medicatie

Hydrocortison is van levensbelang voor het mensen met AGS die met glucocorticoïden behandeld moeten worden. Hydrocortison moet dus ten alle tijden beschikbaar zijn, ook in de juiste doseringen voor kinderen. Hetzelfde geldt voor fludrocortison.

Screeningstest

Er is voldoende aandacht voor én verbetering van de screeningstest voor AGS (hielprik). De controle hierop is groot. Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar nieuwe mogelijkheden van diagnostiek (zoals DNA diagnostiek in bloed). Effectevaluatie van de screening vindt plaats door onder andere TNO en heeft betrekking op het proces van de screening vanaf het moment van de hielprik totdat de diagnose gesteld is. Er is echter ook behoefte om de neonatale screening op lange termijn te evalueren. Hiervoor heeft het RIVM een database gebouwd (lange termijn follow up database) Er is echter geen financiering voor onderhoud en vullen van de database.

Prenatale behandeling met dexamethason

Deze behandeling is experimenteel en mag alleen worden toegepast in een expertise centrum. Er is onvoldoende duidelijkheid over de effectiviteit en mogelijke risico's voor het kind en voor de moeder. Ook bestaat er onduidelijkheid over de wijze van behandeling (dosering en starttijdstip). De ouders moeten uitgebreid gecounseld worden

over de mogelijke voor- en nadelen van de behandeling. De mogelijkheden voor het bepalen van het geslacht (door meten van aanwezigheid van foetale Y-chromosomale DNA in matернаal bloed) is steeds beter mogelijk en daarmee kan de indicatie voor behandeling beter gesteld worden zodat nadelige effecten van prenatale dexamethason behandeling voorkomen kunnen worden. De behandeling moet alleen in een centrum met de juiste expertise uitgevoerd worden. Er wordt nu nog regelmatig prenatale dexamethason behandeling gegeven in hoge dosering en in een zeer vroeg stadium, ook in centra die niet gespecialiseerd zijn. Het is een belangrijk knelpunt dat ook ruimschoots aandacht krijgt tijdens het ronde tafel gesprek met experts op het gebied van AGS. *Counseling voor prenatale screening moet plaatsvinden in een expertisecentrum. Dit is belangrijk omdat anders mogelijk op niet terechte indicatie gestart wordt.*

Diagnostiek niet klassieke AGS

De diagnose wordt gesteld aan de hand van 17-OHP, en een synacthentest wordt altijd uitgevoerd. Daarnaast is genotypering belangrijk. De waarde van het 24 uur steroïdprofiel is nog niet goed onderzocht.

Behandeling niet-klasseke AGS

Er is geen consensus over het wel of niet behandelen van mensen met niet-klasseke AGS. Er is onvoldoende bekend over het natuurlijk beloop, bijvoorbeeld over het bereiken van de eindlengte. Er is onvoldoende bewijs voor de mogelijke effectiviteit en de mogelijke gevolgen van de glucocorticoïd behandeling op de lange termijn en de kans op het krijgen van een bijnier crisis. Heterozygoten worden niet behandeld.

Glucocorticoïd behandeling klasseke AGS

Hydrocortison heeft momenteel de voorkeur bij de behandeling. Er bestaan duidelijke adviezen ten aanzien van de dosering op verschillende leeftijden. Er is onvoldoende bewijs welke wijze van behandeling het beste is: volgens het circadiane ritme of omgekeerd met juist een hogere dosering 's avonds. Er bestaan centra die betrouwbare hydrocortison suspensies kunnen maken. De hydrocortisonbehoefte verandert met de leeftijd. De dosering moet daarop aangepast worden. Er is behoefte aan nieuwe medicatie (bijvoorbeeld dual release of slow release hydrocortison).

Mineralocorticoïd behandeling

Er is nog geen consensus over de manier waarop kinderen in het 1^e levensjaar met mineralocorticoïden behandeld moeten worden. De gevoeligheid voor mineralocorticoïden varieert en moet herhaaldelijk worden geëvalueerd.

Stressinstructies glucocorticoïden

De stressinstructies zijn waarschijnlijk voldoende ingevoerd in alle centra in Nederland.

Monitoring

Speeksel bepaling van 17-OHP en androsteendion is een goede en niet-invasieve manier van monitoring. Er moet NIET gestreefd worden naar normalisatie van 17-OHP, omdat dit gepaard gaat met oversuppletie met glucocorticoïden. Androsteendion kan beter gebruikt worden voor de monitoring van androgenen. Hierbij wordt gestreefd naar een normaal androsteendion. Het 17-OHP kan daarbij 2-3 maal hoger zijn dan de normaalwaarde. Er is in Nederland en Europa geen consensus over de manier waarop monitoring moet worden uitgevoerd. In verschillende centra is onderzoek m.b.v. speeksel niet beschikbaar.

Jaarlijkse X hand is een lange termijn parameter.

Bloeddrukmeting, en biometrie (lengte en gewicht).

Reconstructieve ingrepen

Een reconstructieve ingreep wordt bij voorkeur in het 1^e levensjaar uitgevoerd. Er is discussie in Nederland of reconstructieve ingrepen alleen in een DSD centrum mogen worden uitgevoerd.

Fertiliteit als lange termijn complicatie

Er moet voldoende aandacht zijn voor fertiliteit. Vanaf de puberteit moet er jaarlijks controle zijn op TART's d.m.v. echo.

Monitoring mogelijke complicaties

De botdichtheid wordt kort voor volwassen leeftijd beoordeeld. Bij kinderen lijken er weinig problemen voor te doen op het gebied van overgewicht, dyslipidemie en glucose-intolerantie.

Experimentele therapieën om groei te stimuleren

Deze worden in Nederland niet uitgevoerd, ook niet in onderzoeksverband.

Transitieperiode

Er moet meer aandacht zijn voor de transitieperiode. Deze periode gaat gepaard met allerlei veranderingen die invloed kunnen hebben op de instelling en behandeling. Er moet aandacht zijn voor de juiste wijze van communicatie. Er moet zowel ondersteuning zijn voor de jongvolwassen patiënt als voor de ouder. In het Radboudumc wordt de zorg momenteel uitgebreid in kaart gebracht. Er wordt gekeken naar begeleiding door een verpleegkundig specialist.

Educatie voor kinderen

Er bestaan voor kinderen goede vormen van educatie (boekjes, folders, www.hetklikt.nl, website voor AGS).

Zelfmanagement

Het zelfmanagement van de kind en ouders is belangrijk. Dit kan al voor de transitiefase worden versterkt. Meer aandacht besteden aan zelfmanagement kan leiden tot een verbetering van de zorg.

Lijst van knelpunten zorgverleners

1. Z1: Er is onvoldoende bekendheid bij zorgverleners over (de diagnostiek en behandeling van) het adrenogenitaal syndroom
2. Z2: Er is gebrek aan harmonisatie van de hormoonbepalingen
3. Z3: Er zijn geen nationale stressinstructies
4. Z4: Er is onvoldoende duidelijkheid over de beste wijze van (glucocorticoïd en mineralocorticoïd) behandeling
5. Z5: Er is onvoldoende aandacht voor de mogelijke complicaties van de aandoening en de behandeling op de lange termijn
6. Z6: Genetisch onderzoek wordt nog onvoldoende ingezet bij de diagnostiek
7. Z7: De begeleiding tijdens de transitieperiode dient beter ingericht en georganiseerd te worden
8. Z8: Er is nog onvoldoende aandacht voor zelfmanagement
9. Z9: Genetische counseling wordt onvoldoende ingezet
10. Z10: Er is onvoldoende aandacht voor en begeleiding bij fertiliteitsproblemen en zwangerschap

Analyse: Komen tot een eerste shortlist

De eerste shortlist van de knelpunten van de zorgverlener en zorgvrager is op de volgende manier tot stand gekomen.

De top 10 van knelpunten van de zorgvrager zijn als uitgangspunt genomen voor de shortlist. Daarna is de top 5 van de zorgverleners vergeleken met de top 10 van de zorgvragers. De eerste 5 knelpunten van de zorgverlener die nog niet voorkwamen in de top 10 van de zorgvragers zijn toegevoegd aan de top 10 van de zorgvragers. Zo is een lijst van 15 knelpunten ontstaan. Deze lijst is hieronder weergegeven.

Q14	Onvoldoende expertise van de zorgverlener voor AGS?
Q25	Problemen met vergoeding door zorgverzekeraar?
Q12	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen de verschillende hulpverleners?
Q16	Er is geen zorgplan aanwezig?

Q18	Gebrek aan een centrale zorgverlener?
Q9	Onvoldoende aandacht voor effect stellen van de diagnose op partner/familieleden?
Q11	Onvoldoende samenwerking tussen de verschillende hulpverleners?
Q10	Problemen bij de herkenning van AGS?
Q27	Alleen aandacht besteden aan medische zaken?
Q8	Onvoldoende aandacht voor effect stellen van de diagnose op patiënt?
Z2	Er is een gebrek aan harmonisatie van de hormoonbepalingen
Z3	Er zijn geen nationale stressinstructies
Z4	Er is onvoldoende duidelijkheid over de beste wijze van (glucocorticoïd en mineralocorticoïd) behandeling
Z6	Genetisch onderzoek wordt nog niet altijd ingezet bij de diagnostiek
Z7	De begeleiding tijdens de transitieperiode dient beter ingericht en georganiseerd te worden

Uitwerking knelpuntenanalyse Cushing

In dit hoofdstuk wordt de knelpuntenanalyse van Cushing beschreven.

Stap 1: Onderwerpskeuze

Het syndroom van Cushing

Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp

Definitie

Het syndroom van Cushing omvat een grote groep van klachten en verschijnselen die aangeven dat er een (langdurige) te hoge blootstelling is (geweest) aan glucocorticoïden. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een exogeen en een endogeen syndroom van Cushing.

- Exogeen: door gebruik van glucocorticoïden.
- Endogeen: excessieve productie van cortisol, hierbij wordt onderscheid gemaakt in een ACTH afhankelijke (hypofysair en ectopisch) en ACTH onafhankelijke vorm.
- Subklinisch hypercortisolisme: verhoogde cortisol secretie zonder de klassieke klachten en verschijnselen van een hypercortisolisme.

Oorzaken

De meest voorkomende oorzaak van het syndroom van Cushing is het gebruik van glucocorticoïden (exogeen syndroom van Cushing, iatrogeen). Het kan ontstaan door glucocorticoïden die oraal, topicaal of via inhalatie of injectie worden gebruikt. In sommige crèmes, kruidenmengsels of tonics komen ook glucocorticoïden voor. Geneesmiddelen kunnen effect hebben op de halfwaardetijd van glucocorticoïden en op die manier zorgen voor klachten en verschijnselen van het syndroom van Cushing. Andere medicatie, zoals megestrol acetate, heeft een glucocorticoïde werking en kan in hoge dosering leiden tot het syndroom van Cushing.

De meest voorkomende oorzaak van endogene Cushing is de ziekte van Cushing (ACTH producerend hypofyse adenoom) in 70% van de gevallen. Cortisol producerende bijnieradenomen of ectopische ACTH producerende tumoren komen minder vaak voor (10-15%). Ectopische Cushing wordt m.n. veroorzaakt door neuroendocriene tumoren (bronchus, thymus, pancreas), kleincellig longcarcinoom, feochromocytoom, medullair schildkliercarcinoom en neuroendocriene prostaatacarinomen. Ectopische secretie van CRH komt voor in <1% van de gevallen van een endogene Cushing. ACTH-onafhankelijke macronodulaire bijnierhyperplasie is verantwoordelijk voor 1% van de gevallen.

De ziekte van Cushing komt meestal sporadisch voor. Het kan ook onderdeel zijn van een genetisch syndroom (MEN₁, Carney complex, FIPA, MEN 4, Li-Fraumeni syndroom, Beckwith-Wiedemann syndroom).

Gevolgen

Het syndroom van Cushing kan aanleiding geven tot verschillende klachten en verschijnselen (tabel 1). Er is een breed spectrum aan klinische verschijnselen. Bij een exogeen syndroom van Cushing zijn de klachten en verschijnselen afhankelijk van het type preparaat, dosering, toedieningswijze en duur van gebruik van glucocorticoïden.

De doelen van behandeling zijn:

1. Herstel van klachten en verschijnselen
2. Herstel van biochemie (hypercortisolisme)
3. Voorkomen van een recidief na behandeling
4. Minimaliseren van morbiditeit door de aandoening en de behandeling

De behandeling van een exogeen syndroom van Cushing is het afbouwen en uiteindelijk staken van de steroïden. Behandeling van een endogene Cushing is afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Vaak is operatie de eerste keus behandeling. Daarnaast kan een hypercortisolisme ook medicamenteus behandeld worden. Bij een recidief kan bij de ziekte van Cushing ook gekozen worden voor o.a. bestraling.

Succesvolle behandeling van hypercortisolisme bij het syndroom van Cushing vermindert de klachten en verschijnselen, maar leidt niet altijd tot normalisatie (o.a. osteoporose, verminderde cognitieve functie). Uit onderzoek blijkt ook dat de kwaliteit van leven tot 15 jaar na behandeling verminderd kan zijn. Met de hedendaagse behandeling is de standard mortality ratio (SMR) na succesvolle normalisatie van cortisol gelijk aan die van de normale populatie (SMR 1.23). Lange termijn gegevens ontbreken echter. Bij persisterend, mild hypercortisolisme is de SMR 3.8-5.0 hoger vergeleken met de algehele populatie. Het syndroom van Cushing leidt tot een toegenomen cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Mortaliteit zonder behandeling wordt geschat op 50% na 5 jaar. De 5-jaars overleving van een ectopisch syndroom van Cushing ligt rond de 77%.

Epidemiologie

- Exogene Cushing:
 - ongeveer 1% van de populatie gebruikt steroïden
 - ongeveer 70% heeft klachten of verschijnselen van een syndroom van Cushing
- Endogene Cushing:
 - incidentie van 0.7-2.4 per miljoen per jaar
 - mediane leeftijd van presentatie 40 jaar (range 20-50 jaar)
 - vrouw: man = 3:1
- Ziekte van Cushing: incidentie van 1.2-2.4 per miljoen per jaar, prevalentie 39 per miljoen
 - Syndroom van Cushing o.b.v. bijnieradenoom: prevalentie 0.6 per miljoen
 - Syndroom van Cushing o.b.v. bijnierschorscarcinoom: prevalentie 0.2 per miljoen
 - Subklinische Cushing: prevalentie 0.2-2%

Overzicht richtlijnen, recente literatuur

- Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M.; The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline; J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-1540
- Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Murad M.H., Newell-Price J., Savage M.O., Tabarin A.; Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline; J Clin Endocrinol Metab 100: 2807-2831, 2015
- Alexandraki K.I., Grossman A.B.; Novel insights in the diagnosis of Cushing's syndrome; Neuroendocrinology 2010 92(1): 35-43
- Arnaldi G.A., Angeli A., Atkinson A.B., Bertagna X., Cavagnini F., Chrousos G.P., Fava G.A., Findling J.W., Gaillard R.C., Grossman A.B., Kola B., Lacroix A., Mancini T., Mantero F., Newell-Price J., Nieman L.K., Sonio N., Vance M.L., Giustina A., Boscaro M.; Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement; J. Clin. Endocrinol 2003 88 5593-5602
- Steffensen C., Mosegaard Bak A., Zoylner Rubeck K., Jorgensen J.O.L.; Epidemiology of Cushing's syndrome; Neuroendocrinology 2010 92 (1): 1-5
- Chiodini I.; Diagnosis and treatment of Subclinical Hypercortisolism; J Clin Endocrinol 2011 96: 1223-1236
- Iacobone M., Citton M., Scarpa M., Viel G., Boscaro M., Nitti D.; Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome; BJS 2015 102 318-330
- Ragnarsson O., Johannsson G.; Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission; Eur J Endocrinol 2013 169 R139-152
- Pendharkar A.V., Sussman E., Ho A.L., Hayden Gephart M., Kattznelson I.; Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment; Neurosurg Focus 2015 38(2) E13
- Rutkowski M., Flanigan P.M., Aghi M. K.; Update on the management of recurrent Cushing's disease; Neurosurg Focus 2015 38(2) E16
- Bertagna X., Guignat L.; Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery; J Clin Endocrinol Metab 2013 98 1307-1318
- Wong A., Eloy J.A., Liu J.K.; The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of refractory Cushing's disease; Neurosurg 2015 38(2) E9
- Ritzel K., Beuschlein F., Mickisch A., Osswald A., Schneider H.J., Schopohl J., Reincke M.; Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: A systematic review; J Clin Endocrinol 2013 98 3939-3948
- Wilson D.W.; Demographic factors, outcomes, and patient access to transsphenoidal surgery for Cushing's disease: analysis of the Nationwide Inpatient Sample from 2002 to 2010; Neurosurg Focus 2015 38(2) E2
- Yaneva M., Vandeveva S., Zacharieva S., Daly A.F., Beckers A.; Genetics of Cushing's syndrome

- Bronstein M.D., Machado M.C., Fragoso M.C.B.V.; Management of pregnant patients with Cushing's syndrome; EJE 2015 173 R85-R91
- Cuevas-Ramos D., Fleseriu M.; Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update; J Endocrinol 2014 223 R19-R39
- Pas van der R., de Herder W.W., Hofland L.J., Feelders R.A.; New developments in the medical treatment of Cushing's syndrome; Endocrine-Related Cancer 2012 19 R205-R223
- Petrossians P., Thonnard A., Beckers A.; Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline; Neuroendocrinology 2010; 92 (suppl 1) 116-119
- Feelders R.A., Hofland L.J., de Herder W.W.; Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole; Neuroendocrinology 2010 (suppl 1) 111-115
- Eckstein N., Haas B., Hass M.D.S., Pfeifer V.; Systemic therapy of Cushing's syndrome; OJRD 2014 9 122-138

Stap 3: Inventarisatie van knelpunten

De inventarisatie van knelpunten is uitgevoerd door bestudering van verschillende (informatie)bronnen en perspectieven. Deze inventarisatie bestaat uit de volgende onderdelen:

- Literatuuronderzoek en verzameling richtlijncommentaren uit het veld
- NIVEL onderzoek
- Onderzoek digitaal forum

Deze 3 bronnen zijn bestudeerd om mogelijke knelpunten te kunnen identificeren. Aan het eind van ieder onderdeel is een lijst van knelpunten samengevat. Deze longlist met knelpunten is vervolgens gebruikt als achtergrond voor het opstellen van de prioriteringsenquête voor zorgvragers en voor de diepte-interviews met zorgverleners. Nu volgt de uitwerking van de verschillende informatiebronnen.

1. Literatuuronderzoek en richtlijncommentaar

Clinical Practice Guideline

Hieronder volgt een opsomming van de mogelijke problemen in de zorg voor mensen met Cushing die naar voren komen uit de richtlijnen en uit de overige literatuur.

Richtlijn 1:

- *The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2008)*

1. Belangrijke aanknopingspunten uit anamnese?
 - Het is van essentieel belang om eerst na te gaan of er geen glucocorticoiden worden gebruikt die zorgen voor een iatrogene Cushing
2. Waarde van klachten en verschijnselen (tabel 10)

Tabel 10: Klachten en verschijnselen bij het syndroom van Cushing

Klachten	%	Verschijnselen	%	Bijkomende condities	%
		Snel ontstaan van hematomen	45-65	Incidentaloom bijnier	
		Plethora gezicht	80-90	Osteoporose	38-75
		Proximale myopathie	60-82	Polycysteus ovarium syndroom	
		Striae (rood-paars, >1 cm)	55-65	Diabetes mellitus	50-80
Somberheid	50-70	Buffalo hump	80-95	Hypokaliëmie	4-10
Moeheid		Moonface	80-90	Nefrolithiasis	15-20
Gewichtstoename	80-95	(centrale) obesitas	80-95	Recidiverende infecties	15-30
Pijn in het bewegingsapparaat		Supraclaviculaire opvulling	80-95	Obesitas	39-96
Veranderingen eetlust		Dunne huid	80-90	Dyslipidemie	40-70
Concentratieproblemen		Perifeer oedeem		Veneuze trombo-embolieën	10-20
Verminderd libido	24-90	Acne		Avasculaire necrose heup	5-10
Geheugenproblemen		Hirsutisme	70-75		
Slapeloosheid		Slechte wondgenezing			
Stemmingswisselingen	50-70	Hypertensie	60-80		
Menstruatiestoornissen	74-80				

Tabel 10: Klachten en verschijnselen bij het syndroom van Cushing (vervolg)

Klachten	%	Verschijnselen	%	Bijkomende condities	%
Verminderde groei kinderen					

Boscaro et al 2001, Biller et al 2006, Newell-Price 2006, Bertagna 2006, Greenman 2010, van der Pas et al 2012

3. Wanneer moet diagnostiek naar Cushing worden uitgevoerd?
 - Aanwezigheid van osteoporose en hypertensie op jonge leeftijd
 - Aanwezigheid van (progressieve klachten en verschijnselen m.n. snel ontstaan van hematomen, plethora, proximale myopathie, striae (rood-paars, >1 cm)
 - Snelle gewichtstoename en afname van groeisnelheid bij kinderen
 - Bijnierincidentaloorn
4. Eerste diagnostiek, welke test(en) moeten worden uitgevoerd? Meerdere testen? Wanneer meerdere testen? (richtlijn: indien hoge pre-test kans 2 testen tegelijkertijd)
 - Vrij cortisol in 24-uurs urine (ten minste 2 bepalingen)
 - Speeksel cortisol 23.00 uur (ten minste 2 bepalingen)
 - 1 mg dexamethason suppressietest
 - 2 mg/dag gedurende 48 uur dexamethason suppressie test
5. Hoge klinische verdenking (klachten/verschijnselen/incidentaloorn bijnier) echter normale testen
 - Plan van aanpak? Voorstel follow up.
6. Klinische verdenking en discordante resultaten
 - Plan van aanpak? Opnieuw testen.
7. Waarde van desmopressine-test?
 - Meten plasma ACTH voor en 10, 20, 30 min na desmopressine (10 microgram i.v.)
 - Ziekte van Cushing: toename ACTH
 - Sensitiviteit ziekte van Cushing 82-87%, specificiteit 85-91%
 - Onvoldoende gevalideerd
8. Andere oorzaken waarbij een hogere activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as kan ontstaan (en soms aanleiding geven tot afwijkende dexamethason suppressietest en 24-uurs urine cortisol):
 - Zwangerschap
 - Depressie, angststoornissen, obsessieve-compulsieve stoornis
 - Excessief alcohol gebruik
 - Glucocorticoïd resistentie
 - Morbide obesitas
 - Slecht gecontroleerde diabetes mellitus

- Malnutritie, anorexia nervosa
 - Hoog CBG
9. Aanpak diagnostiek cyclische Cushing?
- 24-uurs urine cortisol
 - Speeksel cortisol 23.00 uur
 - Haarcortisol
10. Aanpak diagnostiek in zwangerschap?
- Zeldzaam gezien hypogonadotroop hypogonadisme
 - Etiologie: oorzaak eerder bijnier (60%) t.o.v. hypofyse (33%)
 - 24-uurs urine cortisol
 - Cortisol 3 maal boven referentie waarde in 2^{de} en 3^{de} trimester
 - Geen data over 23.00 uur waarde cortisol cutoff
 - Geen validatie cutoff waarden in zwangerschap
 - Suppressie door dexamethason verminderd in zwangerschap (dus hogere kans op fout-positieve resultaten)
 - CRH en ACTH exponentiele toename in 1^e trimester, bescherming HPA-as door toename CRH-bindend-proteïne
 - Toename CBG (t.g.v. hoge concentraties oestradiol)
 - Placenta 11betaHSD 2, protectie foetus hogere concentratie cortisol
 - Behandeling (chirurgie/medicamenteus)?
11. Aanpak diagnostiek bij gebruik van anti-epileptica?
- Hogere klaring dexamethason (via CYP 3A4), hogere kans op fout-positieven
 - 23.00 uur cortisol in speeksel of serum
12. Aanpak diagnostiek chronische nierinsufficiëntie
- 23.00 uur cortisol
 - Geen data over cutoff
 - Normale respons 1 mg dexamethason suppressietest sluit het uit, echter afwijkende test is niet bewijzend voor syndroom van Cushing
 - Bij mild hypercortisolisme bij een bijnier incidentaloom, wat heeft de voorkeur: operatie of medicamenteuze behandeling?
13. Bij een slecht gecontroleerde diabetes mellitus en hypertensie:
- Studie: 2-3.3% (PA) bevestigt syndroom van Cushing
 - Studie: 1 op 99 mensen met nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus (PA) bevestigt syndroom van Cushing
 - Studie: incidentie syndroom van Cushing 5.8% bij mensen met diabetes mellitus, obesitas en hypertensie
 - Prevalentie syndroom van Cushing 0.5-1%

- 40-45% van mensen met het syndroom van Cushing heeft diabetes mellitus, 10-30% heeft een gestoorde glucose tolerantie
- Glucose intolerantie kan nog tot 5 jaar na remissie aanwezig zijn

ECHTER:

- hoe onderscheid tussen fysiologische activatie hypothalamus-hypofyse-bijnier-as en pathofysiologie
- hoge pre-test kans
- kans op fout positieven
- kosten

14. speeksel cortisol 23.00 uur: $>4\text{nmol/L}$ (of 3.6 nmol/L , specificiteit 95%)
15. 24-uurs urine cortisol $>$ referentiewaarde gebruikte assay, wel controle goed gespaard
 - Fout-positieven:
 - Hoge intake vloeistof $>5\text{L/dag}$
 - Mild hypercortisolisme door andere oorzaak (zie opsomming bij 8)
 - Fout-negatieven:
 - Milde of matig ernstige nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60\text{ ml/min}$)
 - Cyclische Cushing
 - Zeer milde vormen syndroom van Cushing
16. Cortisol na dexamethason remming $>50\text{ nmol/L}$
17. Geen enkele test heeft optimaal hoge specificiteit, dus fout positieven komen voor.
18. Verschillende cortisol assays, verschillende resultaten cortisol (hogere variabiliteit tussen assays)
19. Assay:
 - RIA/ELISA: beïnvloeding door kruis-reactiviteit (cortisol metabolieten, synthetische glucocorticoïden)
 - LC-MS/MS: geen kruisreactiviteit
20. CBG verhoogd (pilgebruik), kans op fout-positieve uitslagen (50%)
 - 6 weken staken
 - Vrij cortisol meten (speeksel, 24-uurs urine cortisol)
21. CBG verlaagd (ernstige nier- of leverfunctie stoornissen), kans op fout-negatieve uitslagen
22. Geneesmiddelen/aandoeningen die invloed kunnen hebben op diagnostiek

Tabel 11: Beïnvloeding van diagnostiek

Effect geneesmiddel	Voorbeelden
Versnellen dexamethason metabolisme (inductie CYP 3A4)	Fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, rifapentine, primidone, ethosuximide, pioglitazon, alcohol
Verminderen van dexamethason metabolisme	Aprepitant/fosaprepitant, itraconazol, ritonavir, fluoxetine, diltiazem, cimetidine Ernstige nier- en leverfunctie stoornissen
Verhogen van CBG	Oestrogenen, mitotaan
Beïnvloeding 24-uurs urine cortisol	Carbamazepine (toename), fenofibraat (toename), (genees)middelen die invloed hebben op 11-beta-HSD2: drop, carbenoxolon

23. Bij dexamethason suppressietest

- Niet alleen cortisol, maar ook dexamethason meten (dexamethason > 5.6 nmol/L)
- Sensitiviteit >95% bij cutoff cortisol 50 nmol/L, specificiteit 80%
- Specificiteit >95% bij cutoff cortisol 140 nmol/L echter lagere sensitiviteit
- Bij kinderen geen data voor diagnostische waarde bij verschillende cutoffs

24. Speeksel cortisol 23.00 uur

- Stabiel slaap-waak cyclus (cave nachtdiensten, stemmingsstoornissen, ernstige ziekte etc)
- Sensitiviteit 92-100%
- Specificiteit 93-100%
- Glycerine zuur (drop, tabak): 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 remmer: kans op fout verhoogd speeksel cortisol
- Roken: kans op foutief verhoogd speeksel cortisol
- Contaminatie steroïden van buitenaf (lotion, crème, inhalatie steroïden, tabletten)
- Contaminatie met bloed (tandenpoetsen, gingivitis)

25. 48 uur, 2 mg/dag dexamethason suppressietest (interval 6 uur 0.5 mg)

- Mogelijk goede test voor onderscheid fysiologisch verhoogd cortisol (alcoholisme, psychiatrische ziekten, morbide obesitas, DM) en syndroom van Cushing
- Hogere specificiteit
- Cutoff 50 nmol/L, sensitiviteit 90-95%
- Kinderen <40 kg 30 microgram/kg/dag

26. 48 uur, 2 mg/dag dexamethason suppressietest met CRH 1 microgram/kg i.v. 2 uur na laatste dexamethason, cortisol meting 15 min later
 - Verbeteren sensitiviteit
 - Ziekte van Cushing: toename ACTH en cortisol
 - Sensitiviteit 98%, specificiteit 60%
27. Serum cortisol 23.00 uur
 - <50 nmol/L exclusie syndroom van Cushing?
 - Onvoldoende data over diagnostische waarde
28. Test bij incidentaloos bijnier
 - 1 mg dexamethason suppressietest
 - Geen consensus cutoff
29. Bewijs is van lage kwaliteit, weinig data waarbij diagnostische strategieën gekoppeld zijn aan uitkomsten
30. Harmonisatie cortisol bepaling
31. Diagnostiek en behandeling subklinisch hypercortisolisme
 - Bijnierincidentaloos 4-7% van de volwassen populatie
 - Subklinisch hypercortisolisme bij bijnier incidentaloos 5-30%
 - Prevalentie subklinisch hypercortisolisme 0.2-2.0%
 - Niet altijd progressie naar syndroom van Cushing (<1%)
 - Klinische en biochemische criteria?
 - Gevolgen op de lange termijn?
 - ▶ Hypertensie, diabetes mellitus, dyslipidemie, obesitas, osteoporose, verminderde QoL, mortaliteit
 - ▶ (verschil gevoeligheid: polymorfisme glucocorticoïd receptor en 11beta-HSD)
 - 1 of 2 of 3 afwijkende testen? 1 mg dexamethason suppressietest 83 nmol/L, ACTH < 10 pg/ml (<2.2 pmol/L), 24-uurs urine cortisol verhoogd—sensitiviteit 61.9% en specificiteit 77.1%,
 - Cutoff cortisol na 1 mg dexamethason suppressietest? (83 nmol/L, sensitiviteit 63%, specificiteit 75%)
 - Chirurgie versus conservatief beleid? (geen hard bewijs, kleine sample size, weinig studies +/- betere prognose bij chirurgie)
 - ▶ Meta-analyse: trend gunstig effect chirurgie op bloeddruk, glucose metabolisme, dyslipidemie (overig geen gunstig effect aangetoond)
 - Follow up? Incidentaloos >2 cm cumulatief risico syndroom van Cushing 7-47% na 5 jaar

32. Lange termijn remissie

- Vroege post-operatieve remissie 67-95%
- Verschillende data:
 - Recidief 36% na 15-50 maanden
 - Remissie 69-93%, recidief na 20-84 maanden, eerste resectie niet succesvol bij 7-31%, recidief 3-22% >3 jaar, 20-25% >10 jaar
 - Remissie 70-90%, recidief 11.5-25%
- Risicofactoren recidief (grootte hypofysetumor, invasie, histologische kenmerken, ACTH, hypocortisolisme post-operatief – echter peri-operatief stressschema)
- Cortisol direct post-operatief
 - < 2 microgram/dl; recidiefkans 10%
 - >5 microgram/d; 2-5 microgram/dl
- Waarde van 23.00 uur speeksel cortisol (hogere sensitiviteit en specificiteit, cutoff?, validatie?)
- Waarde van CRH stimulatietest? (variabele resultaten, waarde boven cortisol?)
- Waarde desmopressine stimulatietest (suboptimale resectie = stimulatie ++ ACTH en cortisol)
- Waarde metyrapon test?

33. Beleid bij recidief M. Cushing

- Macroadenoom prognostische factor voor remissie na operatie (50% vs 83%)
- Waarde van bestraling?
- Voorstel literatuur: operatie (tweede ingreep lagere succes rate 50-60%), bij recidief nogmaals operatie, bestraling indien irresectabel, beiderzijdse adrenalectomie als laatste mogelijkheid
- Waarde medicamenteuze behandeling? (cabergoline 30% normalisatie hypercortisolisme, pasireotide 26%, ketoconazol 50%)
- Waarde bilaterale adrenalectomie
 - Effectieve en snelle resolutie hypercortisolisme, relatief veilige procedure
 - Refractaire Cushing
 - Levenslang suppletie noodzakelijk met glucocorticoïden en mineralocorticoïden
 - Controle syndroom van Nelson

34. Syndroom van Nelson

- Voorkomen 0-47%
- Mogelijk prognostische factoren: aanwijzingen rest hypofyse, grootte van initiële hypofyseadenoom, ACTH waarde direct postoperatief
- Voorspeller ontstaan: snelle stijging ACTH in het 1e jaar na bilaterale adrenalectomie
- Behandeling: resectie (effectiviteit 10-70%), bestraling, medicamenteus (natrium valproaat, temozolomide, selectieve somatostatine analogen, dopamine agonist?)

35. Complicaties transsfenoïdale resectie ACTH producerend hypofyse adenoom
 - Mortaliteit 0.45%
 - Niet endocriene complicaties 22.4% (neurologisch 6.98%, beademing 1.71%)
 - Endocriene complicaties 11.1% (diabetes insipidus 14.79%), andere studies rapporteren voor panhypopituitarisme 13-81%
 - Prognostische factoren: grootte hypofysetumor, operatietechniek
36. Plan follow up
 - 1-2 weken na operatie: beoordelen remissie (cortisol <50 nmol/L na staken glucocorticoïden)
 - Eerste 1-2 jaar na operatie: afbouwen glucocorticoïden, individueel o.g.v. klinische beeld, hydrocortison staken indien cortisol >500 nmol/L (25-51% van patiënten behandeld voor de ziekte van Cushing heeft chronisch glucocorticoïd behandeling nodig)
 - Lange termijn: jaarlijks controle recidief, nagaan cardiovasculaire risico's jaarlijks (gewicht, lengte, BMI, bloeddruk, glucose, lipiden), evaluatie BMD?
37. Cardiovasculaire risico's
 - Linker ventrikel hypertrofie
 - Diastolische en systolische dysfunctie
 - Myocardiale fibrose
 - Atherosclerose (27% na 5 jaar follow up)
 - Myocardinfarct 4 maal hoger risico (behandelde patiënt i.v.m. gezonde controle)
 - Linker ventrikel structuur en functie kunnen herstellen na behandeling
38. Osteoporose
 - Herstel na behandeling?
39. Kwaliteit van leven
 - Verminderd, ook na behandeling
 - Moeheid 41-85% na behandeling
40. Psychiatrische problemen
 - Angst 80%, depressie 70%
 - Kan verbeteren na behandeling
41. Cognitieve problemen
 - Diffuse bilaterale cerebrale dysfunctie bij 2/3 van patiënten
 - Afgenomen totaal hersenvolume
 - Afgenomen volume hippocampus
 - Geheugenproblemen 83%

- Concentratieproblemen 66%
- Mogelijk nog aanwezig na langdurige follow up bij behandelde patiënten
- Relatie met duur hypercortisolisme

42. Steroïd onttrekkingssyndroom

- Beleid

43. Detectie adenoom bij ziekte van Cushing

- 18% heeft een microadenoom die niet te zien zijn bij MRI hypofyse

44. Medicamenteuze behandeling

- Effectiviteit (veelal retrospectieve data, kleine patiënt aantallen)
- Monitoring behandeling
- Mitotaan: smalle therapeutische breedte, toxiciteit
- Bijwerkingen
- Peri-operatieve voorbereiding: effectiviteit?
- Risico bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis
- Combinatietherapie (lagere doseringen, minder bijwerkingen?)
- Individuele beoordeling
- Kinderen? (geen studies effectiviteit?)

Tabel 12: Medicamenteuze behandeling

Groep	Middel	Dosering	Bijwerkingen	Effect
Inhibitie steroïd synthese	Ketoconazol (inhibitie 11beta-hydroxylase, 17-hydroxylase, 18-hydroxylase)	400-1600 mg/dag	hepatitis, cholestase, gynaecomastie, gastro-intestinaal, oedeem, rash, hypogonadisme bij mannen	30-80%
	Metyrapon (inhibitie 11beta-hydroxylase)	0.5-4.5 g/dag	acne, hirsutisme, moeheid, duizeligheid, ataxie, misselijkheid, hypertensie, hypokaliëmie, oedeem, bijnierschorsinsufficiëntie, rash	75%
	Mitotaan (suppressie celgroei, inhibitie chol-side-chain cleavage en 11beta hydroxylase)	2-5 g/dag	gastro-intestinale klachten, concentratiestoornissen, duizeligheid, gynaecomastie, hepatitis, cholestase, hyperlipidemie, verlengde stollingstijd, bijnierschorsinsufficiëntie, ataxie, dysartrie, geheugenproblemen	80%

Tabel 12: Medicamenteuze behandeling (vervolg)

Groep	Middel	Dosering	Bijwerkingen	Effect
Centraal werkende middelen	Etomidaat (inhibitie chol cleavage, 17-hydroxylase, 11beta-hydroxylase, C17-20 lyase)	Bolus 0.03 mg/kg i.v., daarna 0.1-0.3 mg/kg per uur	nefrotoxiciteit, sedatie, pijn infusieplaats, anafylactische reactie, hoesten, hikken, misselijkheid, braken, myocloniën	?
	LCI699	4-100 mg/dag	moeheid, misselijkheid, hoofdpijn, hypokaliëmie	?
	Cabergoline	0.5-7 mg/week	neusverstopping, misselijkheid, orthostase, hoofdpijn, duizeligheid, hartklep fibrose	20-40%
	Bromocriptine	1-30 mg/dag		?
	Pasireotide	750-2400 µg/dag	gastro-intestinale klachten, hyperglykemie, cholelithiasis, misselijkheid, buikpijn, moeheid, hoofdpijn, hypotensie, bijnierschorsinsufficiëntie, GH-deficiëntie	25%
	Retinoic acid	10-80 mg/dag	Artralgie, xerophthalmie	?
	Somatostatine receptor ligand			?
	Chimerische compound (BIM-23A779, BIM-23A760, BIM-23A781)			?
	Temozolomide			?
	Cyproheptadine			?
	Valproaat			?
	Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma ligands			?

Tabel 12: Medicamenteuze behandeling (vervolg)

Groep	Middel	Dosering	Bijwerkingen	Effect
	Alpha 1 adrenergic receptor antagonists			?
Glucocorticoïd receptor antagonist	Mifepristone	300-1200 mg/dag	hypokaliëmie, hypertensie, bijnierschorsinsufficiëntie, hyperplasie endometrium, gastro-intestinale klachten, moeheid, hoofdpijn, artralgie, oedeem	?
Nieuw	EGFR			?
	Cell cycle regulators			?

Mogelijke indicaties medicamenteuze behandeling

- Voorbereiding op operatie (verminderen effecten hypercortisolisme)
- Contra-indicatie voor operatie (technisch niet haalbaar, te hoge comorbiditeit)
- Na niet-succesvolle operatie
- Voorkomen levensbedreigende (acute) complicaties van ernstig hypercortisolisme
- Na bestraling, controle van hypercortisolisme tot effect van bestraling inzet

45. Diagnostische vertraging: gemiddeld 6 jaar (Psaras et al 2011)

Richtlijn 2:

- *Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2015)*

1. Doelen behandeling

- Duidelijk syndroom van Cushing: normaliseren van cortisol concentratie/actie om de klachten en verschijnselen en comorbiditeit te behandelen
- Geen duidelijke diagnose syndroom van Cushing: niet starten met behandeling om cortisol concentratie te verlagen
- Borderline biochemische afwijkingen en geen specifieke verschijnselen van syndroom van Cushing: niet starten met behandeling om cortisol concentratie te verlagen
- Milde ziekte: <1,5 keer hoger dan referentiewaarde

2. Aanvullende behandeling

- Educatie over aandoening, behandeling en prognose
- Monitoring en behandeling comorbiditeit (psychiatrische gevolgen, diabetes, hypertensie, hypokaliëmie, infecties, dyslipidemie, osteoporose, fysieke conditie)
- Multidisciplinaire behandeling

- Evaluatie risicofactoren veneuze trombose
 - Perioperatieve profylaxe veneuze trombo-embolieën (verandering profiel stollingsfactoren, m.n. perioperatief –eerste 4 weken postoperatief)
 - Vaccinaties (influenza, Herpes zoster, pneumokokken)
3. Eerstelijns behandelingsmogelijkheden
- Operatie indien mogelijk om bron van hypercortisolisme te verwijderen
 - Bijnier Cushing: verwijdering van unilateraal adenoom door ervaren chirurg
 - Ectopische Cushing: lokaliseren en resectie van ACTH-producerende tumor
 - Ziekte van Cushing: transsfenoïdale resectie hypofyse adenoom door ervaren neurochirurg, <6 mm IPSS
 - Bilaterale bijnierafwijkingen: resectie
 - Bilaterale macronodulaire bijnier hyperplasie: medicamenteuze behandeling om aberrante hormoon receptoren te blokkeren
 - Postoperatief: controle van hypofysefuncties en controle MRI hypofyse 1-3 maanden postoperatief
4. Remissie en recidief na chirurgische resectie
- Individueel behandelplan: nagaan hypo-, hyper- of eucortisolisme postoperatief
 - Bij persisterend hypercortisolisme moet additionele behandeling worden gestart
 - Bij eucortisolisme na operatie: speeksel cortisol 23.00/24.00 uur of serum cortisol 23.00/24.00 uur
 - Ochtend serum cortisol <138 nmol/L, 24 uren urine cortisol 28-56 nmol/d
 - Follow up: screening voor recidief
5. Vervanging van glucocorticoïden, afbouwen en behandeling overige hormonale deficiënties
- Bij hypocortisolisme post-operaties moet worden behandeld met glucocorticoïden, educatie stressschema
 - Testen van herstel met ACTH-test, ITT en indien normale respons staken van glucocorticoïden
 - Evalueren en behandelen van andere hormonale deficiënties postoperatief
6. Tweedelijns behandelingsmogelijkheden
- Nogmaals operatie indien mogelijk
 - Radiotherapie (vooraf medicamenteuze behandeling hypercortisolisme, bij massa effect tumor, invasie)
 - Medicamenteuze behandeling
 - Bilaterale adrenalectomie
 - N.B. bij gemetastaseerde ectopische ACTH secretie of bij levensbedreigend hypercortisolisme: bilaterale adrenalectomie

- N.B. na bilaterale adrenalectomie als behandeling bij ziekte van Cushing: controle MRI hypofyse en ACTH concentraties

7. Follow up

- Behandeling comorbiditeit (risicofactoren hart- en vaatziekten, osteoporose, psychiatrische klachten)
- Levenslang controle om een recidief op te sporen (behalve bij mensen met een cortisol producerend bijnieradenoom <10 HU)
- Behandeling bij levensbedreigende situaties i.v.m. hypercortisolisme
- Snelle behandeling (24-72 uur)
- Infectie, longembolieën, cardiovasculaire complicaties, acute psychose

2. NIVEL rapport volwassenen met Cushing

NIVEL rapport, enquête onder de leden van de NVACP met Cushing naar de ervaren problemen in het dagelijkse leven en ervaren knelpunten in het zorgproces. Aan deze enquête hebben 109 mensen met het syndroom van Cushing deelgenomen.

- *Lichamelijke en psychische klachten, beperkingen*

Mensen met het syndroom van Cushing hebben veel klachten. De meest voorkomende klachten zijn weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Klachten en verschijnselen

Moeheid	89%
Lusteloosheid	61%
Rugpijn	60%
Libidoverlies	60%
Nervositeit	60%
Somberheid	58%
Pijn in nek en schouders	57%
Snel geïrriteerd zijn	57%
Slaapstoornissen	54%
Pijn in heupen en knieën	52%

Hypertensie komt bij mensen met het syndroom van Cushing 4 maal vaker voor dan bij de algemene bevolking. Infecties komen vaker voor door onderdrukking van het afweersysteem.

- *Functioneren: relaties, (vrijwilligers)werk*

Een op de vier mensen met het syndroom van Cushing geven aan problemen te hebben in hun relaties met partner, kinderen en overige familieleden. Ze geven bijna twee keer zo vaak aan dat ze financiële problemen hebben als de gemiddelde Nederlander. Een derde van de ondervraagden heeft problemen met het afsluiten van een verzekering of met ongunstige verzekeringsvoorwaarden. Vooral het afsluiten van een levensverzekering levert problemen op. Een op de drie mensen met het syndroom van Cushing ondervond problemen bij een WAO-keuring. Twee van de tien ondervraagden gaf aan dat de ziekte problemen had gegeven bij het aanvragen van een hypotheek. Een op de drie ervaren problemen op het werk. Vier van de tien mensen werkt, dit is gemiddeld minder dan gemiddeld in de Nederlandse bevolking. De meeste mensen die een baan hebben, ervaren door hun ziekte belemmeringen bij het verrichten van hun werk. Het ziekteverzuim ligt hoog (gemiddeld 36 dagen per jaar t.o.v. 1.3 dag per jaar). Het aantal uur dat mensen met Cushing besteden aan vrijwilligerswerk ligt lager dan bij de gemiddelde Nederlander. Mensen met het syndroom van Cushing hebben tweemaal zo vaak problemen bij hun vrijetijdsbesteding. Vier van de tien mensen ervaart problemen met op vakantie gaan.

- *Beïnvloeding van levensstijl: medicatie, intoxicaties, voeding, lichaamsbeweging*

Een op de drie mensen met het syndroom van Cushing neemt minder deel aan activiteiten en gaat minder uit.

De helft van de ondervraagden houdt in hun voedingsgewoonten rekening met de ziekte. Zes van de tien mensen volgt een dieet. Zes van de tien zijn minder lichamelijk actief. Mensen met het syndroom van Cushing (een op drie) geven aan moeite te hebben om met hun medicatie hun ziekte onder controle te krijgen.

- *Gebruik van de zorg: frequentie gebruik van de zorg, tevredenheid*

Mensen met het syndroom van Cushing maken meer gebruik van huisarts, medisch specialist en paramedici (m.n. fysiotherapeut en diëtiste), thuiszorg, maatschappelijk werk en geestelijke gezondheidszorg (drie maal vaker). Er wordt meer dan gemiddeld gebruik gemaakt van alternatieve zorg (m.n. manueel therapeut). Mensen met het syndroom van Cushing worden vaker opgenomen in het ziekenhuis. Een op de drie mensen heeft nooit schriftelijke informatie gehad over het gebruik van hun medicijnen. Men heeft aangegeven behoefte te hebben aan meer informatie, zowel schriftelijk

als mondeling. Een op de drie mensen had klachten over de gezondheidszorg m.n. bejegening (onvoldoende aandacht, niet nakomen van afspraken, niet serieus genomen worden). Een op de drie klachten gaat over verkeerd handelen (verkeerde diagnose, verkeerde behandeling, problemen rond een verwijzing). Een op de vijf klachten ging over de organisatie van de zorg (lange wachttijden, slechte telefonische bereikbaarheid). Daarnaast bestaan veel klachten over onvoldoende informatieverstrekking.

Lijst knelpunten NIVEL onderzoek 2005 volwassenen met Cushing

1. Bij mensen die behandeld zijn voor het syndroom van Cushing blijven vaak klachten bestaan (m.n. moeheid, lusteloosheid, pijn in het bewegingsapparaat, stemmingsproblemen)
2. Er is bij mensen met het syndroom van Cushing vaker comorbiditeit (hypertensie, diabetes mellitus, overgewicht)
3. Er komen vaker relationele problemen voor
4. Er komen vaker financiële problemen voor
5. Er zijn problemen met het afsluiten van verzekeringen
6. Er zijn vaker werk gerelateerde problemen (beperkingen waardoor niet goed in staat te werken, onvoldoende aanpassing van de werkzaamheden, minder deelname aan vrijwilligerswerk, meer ziekteverzuim)
7. Er zijn problemen met vrijetijdsbesteding (minder uitgaan, minder op vakantie gaan, minder lichamelijk actief)
8. Mensen met het syndroom van Cushing geven aan het moeilijk te vinden controle te krijgen over de medicatie en de ziekte
9. Mensen met het syndroom van Cushing maken meer gebruik van zorg (huisartsgeneeskunde, medische-specialist, paramedische zorg, alternatieve geneeskunde, worden vaker opgenomen in het ziekenhuis)
10. Er is meer behoefte aan mondelinge en schriftelijke informatieverstrekking (aandoening, gevolgen op lange termijn, medicatie)

3. Digitaal discussieforum

Voor het onderdeel digitaal discussieforum is het forum van de Bijniervereniging NVACP gebruikt van 2011 t/m 2015. Het doel was om te ontdekken:

- wat er leeft onder de leden met Cushing en mantelzorgers
- waar de meeste vragen over worden gesteld
- waar onderling het meest over wordt gesproken

Alle onderwerpen (linker kolom) zijn in de onderstaande tabel weergegeven met de bijbehorende vragen van het forum (rechter kolom). De tabel is gerangschikt op het aantal opmerkingen of vragen op het forum over het betreffende onderwerp. Hoe hoger het onderwerp in tabel 14 staat, hoe meer opmerkingen of vragen erover zijn geweest.

Tabel 14: Onderwerpen digitaal forum

Onderwerp	Vragen
Diagnostiek syndroom van Cushing	welke klachten kunnen wijzen op het syndroom van Cushing welke onderzoeken worden uitgevoerd om na te gaan of er sprake is van het syndroom van Cushing het heeft lang geduurd voordat de diagnose is gesteld
Resterende klachten na behandeling	cognitieve problemen (geheugen, aandacht, concentratie), moeheid, stemmingswisselingen, pijn, slaapproblemen, overgewicht, gebitsproblemen verminderde kwaliteit van leven
Comorbiditeit	diabetes mellitus, overgewicht, osteoporose, infecties, glaucoom
Behandeling	waaruit bestaat de medicamenteuze behandeling hoe wordt een hypofyse-operatie uitgevoerd wanneer wordt radiotherapie gegeven
Terugkomst van ziekte	hoe groot is de kans dat de ziekte terugkomt na behandeling wat is de behandeling als de ziekte terugkomt
Steroïd onttrekkingssyndroom	wat is het steroïd onttrekkingssyndroom hoe wordt hydrocortison afgebouwd
Kennis	wat is het syndroom van Cushing wat zijn de verschillende vormen onvoldoende kennis over de aandoening bij artsen uitleg uitval andere hormonale assen bij ziekte van Cushing of na hypofyse-operatie wat is de prognose van het syndroom/de ziekte van Cushing bij welke medicatie ontstaat het syndroom van Cushing

Tabel 14: Onderwerpen digitaal forum (vervolg)

Onderwerp	Vragen
Sociale geneeskunde	problemen begrip bij sociaal geneeskundige problemen bij terugkeer naar werk problemen bij keuring
Cushing bij kinderen	effect van Cushing op de puberteit hoe begeleiding bij Cushing op jonge leeftijd
Vergoeding medicatie	problemen bij vergoeding van medicatie
Erfelijkheid	is de ziekte van Cushing erfelijk is het syndroom van Cushing erfelijk

Lijst knelpunten digitaal forum

1. Onvoldoende uitleg over de diagnostiek
2. Diagnostische vertraging
3. Er bestaan regelmatig resterende klachten na behandeling
4. Onvoldoende kennis en uitleg over de mogelijke comorbiditeit
5. Onvoldoende kennis en uitleg over de verschillende behandelingsmogelijkheden
6. Onvoldoende kennis over (beleid) steroïd onttrekkingssyndroom
7. Onvoldoende kennis over de ziekte (wat is het, welke vormen bestaan er, wat zijn de gevolgen, wat is de prognose)
8. Problemen begeleiding sociale geneeskunde (kennis, begrip, re-integratie, aanpassing werkzaamheden, keuring)
9. Begeleiding en hulp bij kinderen
10. Medicatie (uitleg werking, bijwerkingen, vergoeding)

Stap 4: Prioriteren van knelpunten

De kennis verkregen uit bovenstaande onderdelen (literatuuronderzoek, richtlijnbestudering, NIVEL onderzoek en digitaal forum) is gebruikt voor de ontwikkeling van een enquête onder zorgvragers en voor de diepte-interviews met experts. De knelpunten die aan het licht zijn gekomen bij bovenstaande bronnen zijn voorgelegd in de enquête. Daarnaast zijn ook mogelijke knelpunten in de organisatie van de zorg in de enquête verwerkt. Door het toevoegen van openvragen is in de enquête de mogelijkheid gegeven om knelpunten die onvoldoende of niet in de enquête aan bod kwamen alsnog aan te geven.

Enquête onderzoek patiënten en mantelzorgers

Onder de leden van de Bijniervereniging NVACP (met Cushing) is een enquête gehouden.

Aantal deelnemers aan de enquête 169 (2 enquêtes niet ingevuld)

142 vrouwen en 23 mannen (4 onbekend geslacht)

Gemiddelde leeftijd: vrouwen 53.6 jaar (range 16-78 jaar), mannen 57.2 jaar (range 41-89 jaar)

Bij 75% is de diagnose gesteld door een medische specialist (internist-endocrinoloog of kinderarts-endocrinoloog)

Het heeft gemiddeld 6.7 jaar geduurd voordat de diagnose werd gesteld na het ontstaan van de eerste klachten

Behandeling in universitair medisch centrum 83%, perifeer centrum 17 %

Gemiddelde duur tot operatie na het stellen van de diagnose 6 maanden

De enquête bestaat uit 39 vragen (meerkeuze en openvragen). Een deel van de vragen is bedoeld als inventarisatie van knelpunten. De overige vragen zijn gesteld om meer te weten te komen over de kenmerken van de deelnemers. Eerst volgt een tabel met de gevonden percentages voor de knelpunten die voortkomen uit de keuzevragen. De knelpunten staan op volgorde van belangrijkheid, dus van hoogste naar laagste percentages. Daarna volgt een overzicht van de knelpunten die voortkomen uit de open vragen.

Keuzevragen

De antwoorden op de keuzevragen zijn in tabel 15 weergegeven.

Tabel 15: Overzicht resultaten keuzevragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking (%)
Q20	Gebrek aan een centrale zorgverlener	159 (169)	94
Q38	Verminderde stressbestendigheid	118 (166)	71
Q14	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen de verschillende hulpverleners	101 (168)	60

Tabel 15: Overzicht resultaten keuzevragen (vervolg)

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking (%)
Q11	Zorgverlener heeft onvoldoende aandacht voor gevolgen van stellen diagnose Cushing op leven partner/familieleden	99 (168)	59
Q23	Verkeerde behandeling van de aandoening heeft tot problemen geleid	95 (168)	57
Q7	Niet meteen serieus nemen van ongerustheid	83 (167)	50
Q16	Onvoldoende expertise van de zorgverlener voor Cushing	78 (161)	48
Q29	Zorgverleners hebben onvoldoende aandacht voor niet-medische zaken	76 (168)	45
Q10	Zorgverlener heeft onvoldoende aandacht voor gevolgen van stellen diagnose Cushing op leven patiënt	74 (169)	44
Q13	Zorgverleners werken onvoldoende samen	70 (168)	42
Q27	Problemen met vergoeding door zorgverzekeraar	68 (165)	41
Q18	Er is geen zorgplan aanwezig	69 (167)	41
Q31	Problemen in de vervolgbehandeling	47 (162)	29
Q30	Problemen in de organisatie van de zorg	40 (167)	24
Q34	Geen begeleiding verpleegkundig specialist	36 (167)	22

Tabel 15: Overzicht resultaten keuzevragen (vervolg)

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking (%)
Q24	Onvoldoende voorlichting over ziekte en behandeling	34 (162)	21
Q8	Niet meewerken aan een second opinion	25 (169)	15
Q26	Problemen met bejegening door zorgverlener	24 (160)	15
Q37	Onvoldoende informatie apotheek over medicatie	24 (167)	14
Q36	Problemen bij inname van medicatie	23 (167)	14
Q28	Zelfmanagement wordt te weinig ingezet	22 (167)	13
Q12	Problemen bij de herkenning van Cushing	0 (30)	0

Open vragen

In de enquête komen ook openvragen voor. De openvragen en de reacties die daarop zijn gegeven staan hieronder weergegeven. Bij iedere vraag is het totale aantal reacties en opmerkingen weergegeven (tussen haakjes achter iedere vraag). Achter ieder antwoord is ook te zien hoe vaak dit antwoord is gegeven.

Vervolgens is specifiek gekeken naar de antwoorden op de openvragen en is nagegaan, of antwoorden eigenlijk al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen. Bij de antwoorden die al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen staat het nummer van de vraag in rechte haken erachter. De open vragen die nieuw zijn, zijn onderstreept.

Q9 Welke problemen ervaart u/heeft u ervaren bij het onderzoek naar de klachten en verschijnselen van de aandoening en het stellen van de diagnose door zorgverleners?

(132 reacties)

- Onbekendheid van de aandoening bij huisarts, medisch specialist (13x)
- Niet herkennen van de klachten en verschijnselen van syndroom van Cushing (39x)

- Langdurig diagnostisch traject, onzekerheid over diagnose (21x)
- Niet serieus genomen worden door zorgverlener (48x) [Q7]
- Onvoldoende kennis diagnostiek (6x) [Q16]
- Meerdere verwijzingen verschillende zorgverleners (1x) [Q8]
- Slechte communicatie, niet luisteren (1x) [Q26]
- Slechte onderlinge samenwerking (2x) [Q13]
- Onvoldoende diagnostiek en behandeling van psychische gevolgen, nazorg (1x)

Q21 Wat vindt u goed of juist niet goed aan de zorg? (96 reacties)

Goed (38 reacties):

- Expertise op het gebied van syndroom van Cushing (11x) [Q16]
- Goede organisatie van de zorg (1x) [Q30]
- Voldoende aandacht en tijd nemen tijdens consult (5x) [Q26]
- Goede begeleiding, betrokkenheid en uitleg zorgverleners (4x) [Q26]
- Vertrouwensband opbouwen en goed contact met vaste arts (11x)
- Multidisciplinair werken (1x) [Q13]
- Aanwezigheid en begeleiding door verpleegkundig specialist (4x) [Q34]

Niet goed (58 reacties):

- Slechte communicatie tussen hulpverleners (19x) [Q14]
- Niet serieus genomen worden (3x) [Q7]
- Geen centrale hulpverlener aanwezig (6x) [Q20]
- Onderschatting effect op niet medische zaken m.n. impact op psyche (4x) [Q29]
- Lange duur tot stellen diagnose (5x)
- Gebrek aan kennis en expertise (6x) [Q16]
- Slechte organisatie van zorg (1x) [Q 30]
- Slechte bereikbaarheid zorgverleners (1x) [Q 30]
- Slechte nazorg na operatieve behandeling (8x)
- Bijbetaling chronische medicatie (2x) [Q27]
- Onvoldoende informatie over de aandoening (3x) [Q24]

Q22 Welke problemen ervaart u bij de behandeling van Cushing? (68 reacties)

- Gebrek aan multidisciplinaire revalidatie en nazorg (17x)
- Onzekerheid over de prognose en mogelijk te verwachten effecten en bijwerkingen van medicatie (9x) [Q36]
- Geen vergoeding van medicatie en (paramedische) zorg (5x) [Q27]
- Bestaan van restklachten ondanks behandeling (26x)
- Bijwerkingen bij medicatie (5x) [Q36]
- Steroïd onttrekkingssyndroom (5x)
- Lange duur behandeling (1x) [Q 31]

Q32 Wat zijn uw wensen als zorggebruiker? Wat moet er aan de zorg voor mensen met Cushing verbeteren? (137 reacties)

- Snellere diagnosestelling (9x)
- Meer en multidisciplinaire begeleiding en behandeling t.a.v. medische en niet-medische zaken in verschillende fasen van diagnostiek en behandeling en follow up (50x)
- Betere communicatie tussen zorgverleners (11x) [Q14]
- Volledige vergoeding van medicatie en paramedische zorg (3x) [Q27]
- Behandeling door experts (10x) [Q16]
- Betere voorlichting aandoening, behandeling, prognose (18x) [Q24]
- Begeleiding door verpleegkundig specialist (2x) [Q34]
- Effectievere medicamenteuze behandeling met minder bijwerkingen (2x) [Q36]
- Goede bereikbaarheid zorgverleners ook m.b.v. nieuwere technieken zoals mail, app (1x) [Q30]
- Serieus genomen worden (13x) [Q7]
- Verbetering kennis over de aandoening bij niet medisch specialisten (18x)

Q33 Welke problemen ervaart u in het dagelijks leven, bijvoorbeeld op het gebied van school, werk of vrijetijdsbesteding? (273 reacties)

- Verlies van baan, verandering van baan of studie (30x) [Q10]
- Restklachten: stemmingsproblemen (14x), cognitieve problemen (33x), pijn (26x), verminderde kracht en uithoudingsvermogen (25x), Moeheid, gebrek aan/minder energie (94x), minder mobiel zijn (8x), verminderde weerstand hebben (2x), gewichtstoename (5x), verminderde belastbaarheid (1x)
- Verminderde stressbestendigheid (8x) [Q38]
- In een sociaal isolement (13x) [Q29]
- Onbegrip directe omgeving (11x) [Q7]
- Minder of geen vrijetijdsbesteding (3x) [Q29]

Q35 Welke klachten of problemen geven voor u een vermindering van uw kwaliteit van leven? (227 reacties)

- Restklachten: moeheid en een gebrek aan energie (98x), pijn (30x), problemen met seksualiteit (4x), cognitieve problemen (26x), stemmingsproblemen (13x), overgewicht (8x), verminderde kracht (10x)
- Steroïd onttrekkinssyndroom (2x)
- Verminderde stressbestendigheid (13x) [Q38]
- Onbegrip van omgeving (5x) [Q7]
- Bijwerkingen van medicatie (2x) [Q36]
- Minder sociale contacten of sociaal isolement (6x) [Q29]
- Verandering van baan of verlies van werk (4x) [Q29]
- Relatieproblemen (5x) [Q29]
- Financiële problemen door verlies van baan of hoger zorgkosten (1x) [Q29]

Vervolgens zijn de openvragen die nog niet aan bod zijn gekomen bij de meerkeuze vragen toegevoegd aan de tabel voor de uitkomsten van de meerkeuzevragen. Dat zijn de open vragen:

- O1: Restklachten na behandeling
- O2: Onvoldoende nazorg
- O3: Diagnostische vertraging
- O4: Vertrouwensband en contact vaste arts
- O5: Onbekendheid van de aandoening
- O6: Steroïd onttrekkingssyndroom 7%

Tabel 16: Resultaten enquêtevragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking (%)
Q20	Gebrek aan een centrale zorgverlener	152 (161)	94
O1	Restklachten	189 (227)	83
Q38	Verminderde stressbestendigheid	114 (158)	72
Q14	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen de verschillende hulpverleners	99 (160)	61
Q11	Zorgverlener heeft onvoldoende aandacht voor gevolgen van stellen diagnose Cushing op leven partner/familieleden	95 (160)	59
Q23	Verkeerde behandeling van de aandoening heeft tot problemen geleid	93 (160)	58
Q7	Niet meteen serieus nemen van ongerustheid	81 (160)	51
Q29	Zorgverleners hebben onvoldoende aandacht voor niet-medische zaken	73 (160)	46
Q16	Onvoldoende expertise van de zorgverlener voor Cushing	70 (154)	45
Q10	Zorgverlener heeft onvoldoende aandacht voor gevolgen van stellen diagnose Cushing op leven patiënt	70 (161)	44
Q13	Zorgverleners werken onvoldoende samen	68 (160)	43
Q27	Problemen met vergoeding door zorgverzekeraar	67 (157)	43
Q18	Er is geen zorgplan aanwezig	66 (159)	42
O2	Onvoldoende nazorg na behandeling	50 (137)	36

Tabel 16: Resultaten enquêtevragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking (%)
O3	Diagnostische vertraging	39 (132)	30
O4	Geen vaste arts waarmee vertrouwensband kan worden opgebouwd	11 (38)	29
Q31	Problemen in de vervolgbehandeling	46 (156)	29
Q30	Problemen in de organisatie van de zorg	39 (159)	24
Q34	Geen begeleiding verpleegkundig specialist	35 (159)	22
Q24	Onvoldoende voorlichting over ziekte en behandeling	31 (157)	20
Q8	Niet meewerken aan een second opinion	24 (161)	15
Q26	Problemen met bejegening door zorgverlener	23 (155)	15
Q36	Problemen bij inname van medicatie	23 (159)	14
Q28	Zelfmanagement wordt te weinig ingezet	22 (159)	14
O5	Onbekendheid aandoening zorgverleners	18 (137)	13
Q37	Onvoldoende informatie apotheek over medicatie	20 (159)	13
O6	Steroïd onttrekkingssyndroom	5 (68)	7
Q12	Herkenning syndroom van Cushing	0 (30)	0

Diepte-interview met de experts op het gebied van het syndroom van Cushing

Er zijn 4 diepte-interviews gehouden met experts op het gebied van het syndroom van Cushing. In het gesprek zijn de mogelijke knelpunten vanuit het perspectief van de zorgverlener besproken. Hieronder worden de knelpunten voor iedere expert apart samengevat.

Diepte-interview prof. dr. A.R.M.M. Hermus, Radboud UMC Nijmegen

Diagnostische vertraging

De diagnose syndroom of ziekte van Cushing wordt vaak pas na langere tijd gesteld. Vaak zijn de klachten en verschijnselen reeds jaren aanwezig. Het is essentieel dat de diagnose

zo snel mogelijk wordt gesteld, omdat de reversibiliteit van de morbiditeit omgekeerd evenredig is met de duur van het hypercortisolisme.

Factoren die hierbij een rol spelen:

- Het betreft hier een zeldzame aandoening
- De klachten en verschijnselen ontwikkelen zich doorgaans geleidelijk, waarbij er soms sprake is van gewenning door patiënt en omgeving
- Sommige verschijnselen zoals overgewicht, hypertensie en diabetes mellitus komen veel voor in de algehele populatie en dit kan een aanwezig syndroom van Cushing maskeren
- De bekendheid met het ziektebeeld is beperkt bij huisartsen en niet-internistisch medisch specialisten. De kennis over en awareness voor het syndroom en de ziekte van Cushing zou verbeterd moeten/kunnen worden onder huisartsen en paramedici.

Onvoldoende aandacht voor neurocognitieve aspecten voor en na de operatie

Er wordt nog onvoldoende aandacht besteed aan de neurocognitieve effecten van een hypercortisolisme. Mensen met een hypercortisolisme kunnen stemmings-, geheugen-, aandachts- en concentratieproblemen ervaren. Dit kan aanleiding geven tot problemen in het dagelijks functioneren. Meer erkenning bij de verschillende zorgverleners voor deze problemen en meer begeleiding door de verpleegkundig specialist zijn wenselijk. De verpleegkundig specialist zou ingezet kunnen worden als aanspreekpunt voor eventuele vragen van patiënten die deze problemen ervaren, zodat een verwijzing naar een gespecialiseerde zorgverlener sneller kan worden uitgevoerd.

Gebrek aan behandeling in een multidisciplinair team

Het is zeer wenselijk om patiënten in een multidisciplinair team te behandelen. Belangrijk daarbij is het op tijd in kaart brengen van alle zorgvragen (medische en paramedische zorgvragen). Een centrale zorgverlener is essentieel. De juiste begeleiding en behandeling kan zo op korte termijn worden ingezet. Daarbij is een revalidatietraject post-operatief 3-6 maanden wenselijk.

Gebrek aan harmonisatie van de cortisol en ACTH bepaling

- Er bestaan verschillende cortisol en ACTH assay's. Wat betreft ACTH bestaat er een grote variabiliteit in de uitkomsten.
- RIA/ELISA: beïnvloeding cortisol door kruis-reactiviteit (cortisol metabolieten, synthetische glucocorticoïden)
- Voorkeur voor cortisol assay zonder beïnvloedende factoren zoals LC-MS/MS.
- Nationale harmonisatie zodat uitslagen van dezelfde kwaliteit zijn en goed onderling te vergelijken zijn
- Belangrijkste probleem is de ACTH bepaling, die verschilt in Nederland, de interpretatie is lastig in het lage gebied

Diagnostische vertraging bij ernstige vormen en speciale vormen van hypercortisolisme

Een ectopische Cushing kan leiden tot ernstige klachten en verschijnselen met een snelle progressie en complicaties. Het is van groot belang dit snel te diagnosticeren. Het is noodzakelijk dat de diagnostiek bij mensen die verdacht worden van een hypercortisolisme snel gebeurt, zodat nadere diagnostiek en behandeling in een expertisecentrum op korte termijn kan aanvangen om complicaties van een ernstig hypercortisolisme te voorkomen. De speciale (en zeldzame) vormen van een hypercortisolisme (zoals bijvoorbeeld een cyclische Cushing) dienen in een expertise centrum te worden behandeld en vervolgd.

Gebrek aan een uniform beleid t.a.v. cortisol afkapwaarde bij 1 mg dexamethason-remmingstest

In de richtlijn “diagnostiek” van de Endocrine Society wordt een afkapwaarde gegeven van 50 nmol/L. Dit dient bij voorkeur in alle centra te worden aangehouden.

Gebrek aan harmonisatie van beeldvormend onderzoek

Er bestaan verschillen in de CT/MRI protocollen en de kwaliteit van de beeldvorming in de verschillende centra in Nederland. Daarnaast is er geen standaardisatie van de verslaglegging. Harmonisatie van de uitvoering en verslaglegging in Nederland is zeer wenselijk.

Gebrek aan centralisatie van de sinus petrosus sampling

De sinus petrosus sampling dient in een gespecialiseerd centrum te worden uitgevoerd. De uitvoering en interpretatie dient door ervaren zorgverleners uitgevoerd te worden.

Gebrek aan centralisatie van de medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling moet in een expertisecentrum worden begeleid.

- Gezien de mogelijke bijwerkingen
- Gezien de steeds grotere keuze in mogelijke medicamenteuze opties in de toekomst, ook combinatiebehandeling
- Interpretatie van de effectiviteit
- Wetenschappelijk onderzoek

Gebrek aan goede definities van succes van behandeling en uniforme uitvoering van testen om remissie aan te tonen

Na behandeling houden mensen soms resterende klachten en verschijnselen (zeker de eerste 6-12 maanden na behandeling). Onderscheid maken tussen niet in remissie zijn en resterende klachten/verschijnselen is moeilijk. In de verschillende expertisecentra worden verschillende testen uitgevoerd om succes van behandeling na te gaan.

- Het is wenselijk duidelijke definities te formuleren van remissie/falen van behandeling
- Het is wenselijk na te gaan of er nationaal afspraken gemaakt kunnen worden over een uniforme uitvoering van testen om remissie na te gaan

Gebrek aan centralisatie van de neurochirurgische behandeling van de ziekte van Cushing

De uitkomst van de ziekte van Cushing is sterk afhankelijk van het succes van de neurochirurgische behandeling. De operatie dient maar in een aantal hoog gespecialiseerde en ervaren centra te worden uitgevoerd.

Gebrek aan goed gedefinieerde aanpak van follow up en begeleiding van een steroid onttrekkingssyndroom

- Goede afspraken over de uitvoering van het hydrocortison afbouwschema
- Opleiden van verpleegkundig specialist voor begeleiding en vragen tijdens steroid onttrekkingssyndroom

Onvoldoende aandacht voor morbiditeit

Er moet voldoende aandacht worden besteed aan de mogelijke problemen die door Cushing zijn ontstaan of waarop mensen die een hypercortisolisme hebben gehad meer kans maken.

- Cardiovasculaire problemen
- Cognitieve problemen
- Psychologische problemen
- Stofwisseling

Onvoldoende aandacht voor invloed van de aandoening op het dagelijkse leven

Er moet aandacht besteed worden aan de niet-medische aspecten na behandeling (bv maatschappelijk functioneren, relaties en vrijetijdsbesteding). Hierbij kan gedacht worden aan werken in een multidisciplinair team en verwijzing naar revalidatie/re-activatie. Ook kan hierbij gedacht worden aan inzet van een verpleegkundig specialist om de problemen in beeld te brengen en voor begeleiding.

Kennis van de effecten van het syndroom en ziekte van Cushing op het functioneren van mensen, bij artsen in de sociale geneeskunde

De begeleiding van mensen die behandeld zijn moet aangepast worden op geleide van de mate/ernst van resterende klachten en verschijnselen. Daarbij is een goede communicatie tussen de medisch specialist en arbeidsdeskundige van groot belang. De tijd die nodig is om terug te keren naar arbeid kan langer duren of mensen kunnen niet meer terugkeren naar hun oorspronkelijke functie. Dit moet meegenomen worden in de beoordeling door een arbeidsdeskundige.

Diepte-interview dr. P. Zelissen, UMC Utrecht

Diagnostische vertraging

De diagnose syndroom of ziekte van Cushing wordt pas na langere tijd gesteld. Vaak zijn de klachten en verschijnselen reeds jaren aanwezig. Het is essentieel dat de diagnose zo snel mogelijk wordt gesteld, omdat de reversibiliteit van de morbiditeit omgekeerd evenredig is met de duur van het hypercortisolisme.

Gebrek aan goede uitvoering en interpretatie van diagnostiek bij verdenking op hypercortisolisme

Het uitvoeren van de diagnostiek moet zoveel mogelijk geschieden volgens de richtlijn van de endocrine society en daarbij moeten alle pitfalls in oogschouw worden genomen.

- De diagnostiek en interpretatie daarvan moet door een internist (-endocrinoloog) worden uitgevoerd
- Vooraf moet worden nagegaan of er andere oorzaken zijn voor een hypercortisolisme/factoren die tot fout-positieve of fout-negatieve uitslagen kunnen leiden (intoxicaties, medicatie, chronische aandoeningen)
- Gebruik maken van 1 test indien er een lage verdenking is, uitvoeren van 2 of 3 testen bij hoge verdenking
- Vooraf goed inschatten of er factoren zijn die een hogere activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as geven (excessief alcohol gebruik, depressie, angststoornissen, obsessieve-compulsieve stoornis, morbide obesitas, slecht gecontroleerde diabetes mellitus, malnutritie, anorexia nervosa)
- Bij het uitvoeren van een late night speeksel cortisol moeten goede instructies gegeven worden om fout-positieve uitslagen te voorkomen
- Bij het uitvoeren van een 24-uurs urine cortisol moet goed gelet worden op de vochtintake en hier moet de arts uitleg over geven voor uitvoering van de test

Gebrek aan consensus t.a.v. de cortisol cutoff waarde bij dexamethasonremmingstest

- Nationaal consensus bereiken: cortisol na dexamethasonremmingstest <50 nmol/L

Gebrek aan duidelijke afspraken t.a.v. de nadere diagnostiek bij een ACTH in het grijze gebied (5-15 ng/L)

- Duidelijk stappenplan formuleren
- Nationale consensus

Gebrek aan consensus over diagnostisch stappenplan/dynamische testen bij ACTH afhankelijk syndroom van Cushing

- Plaats van dexamethason-CRH test
- Waarde van grootte hypofyseadenoom
- Plaats van sinus petrosus sampling

Gebrek aan consensus over diagnostisch stappenplan bij ACTH onafhankelijke Cushing met bilaterale bijnierhyperplasie

- Nationale consensus protocol testen
- Uitvoering in expertise centrum

Centralisatie van sinus petrosus sampling

- Consensus over de uitvoering (o.a. welke bepalingen inzetten)

Gebrek aan harmonisatie van de cortisol bepaling

Er bestaan verschillende cortisol assays met een grote variabiliteit in de uitkomsten.

- RIA/ELISA: beïnvloeding door kruis-reactiviteit (cortisol metabolieten, synthetische glucocorticoïden)
- Voorkeur voor assay zonder beïnvloedende factoren zoals LC-MS/MS.
- Nationale harmonisatie zodat uitslagen van dezelfde kwaliteit zijn en goed onderling te vergelijken zijn

Diagnostische vertraging bij ernstige vormen van hypercortisolisme

Een ectopische Cushing kan leiden tot ernstige klachten en verschijnselen met een snelle progressie en mogelijke complicaties. Het is van groot belang dit snel te diagnosticeren.

- Het is noodzakelijk dat de diagnostiek bij mensen die verdacht worden van een hypercortisolisme snel gebeurt, zodat nadere diagnostiek en behandeling in een expertisecentrum op korte termijn kan aanvangen om complicaties van een ernstig hypercortisolisme te voorkomen

Gebrek aan consensus t.a.v. het diagnostisch stappenplan bij een ectopische Cushing

- Stappenplan beeldvormend onderzoek
- Welke testen, diagnostische waarde van de verschillende testen?

De diagnostiek en follow up van een patiënt met een cyclische Cushing moet in een expertise centrum plaatsvinden

- Dit is een zeldzame aandoening die door een expert behandeld/vervolgd moet worden

Diagnostiek en behandeling in de zwangerschap moet in een expertise centrum plaatsvinden

- Beeldvorming van de bijnieren
- Standaardisatie van het bijnierprotocol CT-scan
- Standaardisatie van verslaglegging

Gebrek aan overeenstemming over medicamenteuze voorbereiding

- Nationale consensus over medicamenteuze voorbereiding (wanneer wel/niet, uitvoering)

Centralisatie van de medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling moet in een expertise centrum worden begeleid.

- Gezien de mogelijke bijwerkingen
- Gezien de steeds grotere keuze in mogelijke medicamenteuze opties in de toekomst, ook combinatiebehandeling
- Interpretatie van de effectiviteit

Gebrek aan overeenstemming over de perioperatieve profylaxe t.a.v. trombose complicaties

- Proberen nationale consensus te bereiken

Centraliseren van resectie van een ACTH producerend hypofyse adenoom

- Het is extreem belangrijk dat de operatie succes is en mensen in remissie komen gezien de mogelijke risico's en complicaties van de ziekte van Cushing en de behandeling bij een recidief
- Aangezien de aandoening zeldzaam is, is het belangrijk de operatieve behandeling te centraliseren

Een operatieve behandeling van een cortisol producerend bijnieradenoom, dient in een expertise centrum te gebeuren, door een ervaren endocrien chirurg

- Aangezien de aandoening zeldzaam is, is het belangrijk de operatieve behandeling in een expertise centrum te laten uitvoeren

Gebrek aan goede definities van succes van behandeling en uniforme uitvoering van testen om remissie aan te tonen

In de verschillende expertise centra worden verschillende testen uitgevoerd om succes van behandeling na te gaan.

- Het is wenselijk duidelijke definities te formuleren van remissie/falen van behandeling
- Het is wenselijk na te gaan of er nationaal afspraken gemaakt kunnen worden over een uniforme uitvoering van testen om remissie na te gaan

Aanpak van follow up en begeleiding bij van een steroïd onttrekkingssyndroom

- Goede afspraken over de uitvoering van het afbouwschema
- Opleiden van verpleegkundig specialist voor begeleiding en vragen tijdens steroïd onttrekkingssyndroom

Aandacht voor morbiditeit

Er moet voldoende aandacht worden besteed aan de diagnostiek en behandeling van mogelijke comorbiditeit al direct vanaf het moment van het vaststellen van het hypercortisolisme

- Cardiovasculaire problemen
- Cognitieve problemen
- Psychologische problemen
- Stofwisseling

Aandacht voor invloed van de aandoening op het dagelijkse leven

Er moet aandacht besteed worden aan de niet-medische aspecten na behandeling (bv maatschappelijk functioneren, relaties en vrijetijdsbesteding). Hierbij kan gedacht worden aan werken in een multidisciplinair team en verwijzing naar revalidatie/reactivatie. Ook kan hierbij gedacht worden aan inzet van een verpleegkundig specialist om de problemen in beeld te brengen en voor begeleiding.

Kennis van de effecten van het syndroom en ziekte van Cushing op het functioneren van mensen, bij artsen in de sociale geneeskunde

- De begeleiding van mensen die behandeld zijn moet aangepast worden op geleide van de mate/ernst van resterende klachten en verschijnselen. Daarbij is een goede communicatie tussen de medisch specialist en arbeidsdeskundige van groot belang. De tijd die nodig is om terug te keren naar arbeid kan langer duren of mensen kunnen niet mee terugkeren naar hun oorspronkelijke functie. Dit moet meegenomen worden in de beoordeling door een arbeidsdeskundige.

Diepte-interview prof. dr. A.M. Pereira Arias, LUMC

Diagnostische vertraging

De diagnose syndroom/ziekte van Cushing wordt vaak pas na langere tijd gesteld. Vaak zijn de klachten en verschijnselen reeds jaren aanwezig. Het is essentieel dat de diagnose zo snel mogelijk wordt gesteld, omdat het aannemelijk is dat de duur van het hypercortisolisme bijdraagt aan de mate van reversibiliteit van morbiditeit

Factoren die hierbij een rol spelen:

- Het betreft een zeldzame aandoening die grote overlap vertoont met het veel voorkomende metabool syndroom
- De klachten en verschijnselen ontwikkelen zich doorgaans geleidelijk, waarbij er soms sprake is van gewenning door patiënt en omgeving
- De bekendheid met het ziektebeeld is beperkt bij huisartsen en niet-internistisch medisch specialisten. De combinatie van klachten en verschijnselen valt niet direct op.

Gebrek aan uniforme uitvoering diagnostiek hypercortisolisme

- Er is gebrek aan uniforme uitvoering van de diagnostiek bij verdenking op een hypercortisolisme.
- Uitvoering aantal testen (dexamethason-remmingstest, 24-uurs urine cortisol, late

nacht speeksel cortisol): bij voorkeur uitvoering van 3 *testen*

- Goede voorbereiding op de test (o.a. nagaan invloed van bepaalde medicatie)
- Uniforme afkapwaarden voor cortisol bij dexamethason-remmingstest: houden aan de richtlijn van de Endocrine Society >50 nmol/L

Gebrek aan harmonisatie van de cortisol bepaling

- Er bestaan verschillende cortisol assay's met een grote variabiliteit in de uitkomsten.
- RIA/ELISA: mogelijk beïnvloeding cortisol door kruis-reactiviteit (cortisol metabolieten, synthetische glucocorticoïden)
- Voorkeur voor cortisol assay zonder beïnvloedende factoren zoals LC-MS/MS.
- Nationale harmonisatie zodat uitslagen van dezelfde kwaliteit zijn en goed onderling te vergelijken zijn
- Representeerbaarheid bepaling: bij het vaststellen van het referentiegebied dient meer aandacht te zijn voor de verschillen in patiëntkenmerken

Onvoldoende rekening houden met de variabele geslacht in onderzoek naar oorzaak hypercortisolisme

Bij het bepalen van de oorzaak van het hypercortisolisme dient meer aandacht te zijn voor de verschillen in geslacht. Dat is op dit moment nog onvoldoende vastgelegd.

Onvoldoende aandacht voor neurocognitieve/psychische aspecten voor en na de operatie

Er wordt nog onvoldoende aandacht besteed aan de neurocognitieve effecten van een hypercortisolisme. Mensen met een hypercortisolisme kunnen stemmings-, geheugen-, aandachts- en concentratieproblemen ervaren. Deze klachten en verschijnselen verbeteren doorgaans na succesvolle behandeling maar de neurocognitieve functies normaliseren meestal niet. Dit kan leiden tot problemen in het dagelijks functioneren. Meer erkenning bij de verschillende zorgverleners voor deze problemen en meer begeleiding door een casemanager/verpleegkundig specialist/centrale hulpverlener zijn wenselijk.

Diagnostische vertraging bij ernstige vormen en speciale vormen van hypercortisolisme

Een ectopische Cushing kan leiden tot ernstige klachten en verschijnselen met een snelle progressie en complicaties. Het is van groot belang dit snel te diagnosticeren. Het is noodzakelijk dat de diagnostiek bij mensen die verdacht worden van een hypercortisolisme snel gebeurt, zodat nadere diagnostiek en behandeling in een expertisecentrum op korte termijn kan aanvangen om complicaties van een ernstig hypercortisolisme te voorkomen. De speciale (en zeldzame) vormen van een hypercortisolisme (zoals een cyclische Cushing) dienen herbevestigd te worden (op korte termijn) en in een expertise centrum te worden behandeld en/of vervolgd.

Gebrek aan harmonisatie van beeldvormend onderzoek

Er bestaan verschillen in de CT/MRI protocollen en de kwaliteit van de beeldvorming in de verschillende centra in Nederland. Daarnaast is er geen standaardisatie van de verslaglegging. Harmonisatie van de uitvoering en verslaglegging van de beeldvorming in Nederland is zeer wenselijk en noodzakelijk.

Gebrek aan behandeling in een multidisciplinair team

Het is zeer wenselijk om de diagnose in een multidisciplinair team te bevestigen en patiënten in een multidisciplinair team te behandelen. Belangrijk daarbij is het op tijd in kaart brengen van alle zorgvragen (medische en paramedische zorgvragen). Een centrale zorgverlener (regievoerder) is essentieel. De juiste begeleiding en behandeling kan zo op korte termijn worden ingezet. Dit proces wordt bij voorkeur al gestart voor de operatie.

Gebrek aan centralisatie van de medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling is geen eerste keus voor patiënten met de ziekte van Cushing. Daarom dient de medicamenteuze behandeling moet in een expertisecentrum worden begeleid.

- Gezien de mogelijke bijwerkingen
- Gezien de steeds grotere keuze in mogelijke medicamenteuze opties in de toekomst, ook combinatiebehandeling
- Interpretatie van de effectiviteit
- Wetenschappelijk onderzoek

Gebrek aan centralisatie van de neurochirurgische behandeling van de ziekte van Cushing

De uitkomst van de ziekte van Cushing is sterk afhankelijk van het succes van de neurochirurgische behandeling. Gezien de kleine aantallen patiënten, dient de operatie in een beperkt aantal hoog gespecialiseerde en ervaren centra te worden uitgevoerd.

Gebrek aan goede definities van succes van behandeling

Na behandeling houden mensen vaak resterende klachten en verschijnselen (zeker de eerste 6-12 maanden na behandeling). Onderscheid maken tussen niet in remissie zijn en resterende klachten/verschijnselen is moeilijk. In de verschillende expertisecentra worden verschillende testen uitgevoerd om succes van behandeling na te gaan. Het is wenselijk duidelijke definities te formuleren van remissie/falen van behandeling.

Gebrek aan goede organisatie van begeleiding bij een steroïd onttrekkingssyndroom

- Hierbij zijn 3 fasen te onderscheiden
 - I. 1^e 3 maanden: goede afspraken maken t.a.v. het hydrocortison afbouwschema en de begeleiding en behandeling van de comorbiditeit (ook op mentaal gebied en aandacht voor risico op trombose)
 - II. 3 mnd. - 3 jaar: uniformiteit in de begeleiding en de aspecten waaraan aandacht besteed moet worden tijdens de follow up

- III. Lange termijn follow up: uniformiteit in de follow up, nagaan van de impact op het maatschappelijk functioneren (herhaling van NIVEL onderzoek)
- Voldoende aandacht voor de comorbiditeit
- Opleiden van verpleegkundig specialist voor begeleiding en vragen tijdens steroïd onttrekkingssyndroom

Onvoldoende aandacht voor invloed van de aandoening op het dagelijkse leven

Er moet aandacht besteed worden aan de niet-medische aspecten na behandeling (bv maatschappelijk functioneren, relaties en vrijetijdsbesteding). Hierbij kan gedacht worden aan werken in een multidisciplinair team en verwijzing naar revalidatie/re-activatie. Ook kan hierbij gedacht worden aan inzet van een verpleegkundig specialist/case manager om de problemen in beeld te brengen en voor gestructureerde begeleiding.

Kennis van de effecten van het syndroom en ziekte van Cushing op het functioneren van mensen, bij artsen in de sociale geneeskunde

De begeleiding van mensen die behandeld zijn moet aangepast worden op geleide van de mate/ernst van resterende klachten en verschijnselen. Daarbij is een goede communicatie tussen de medisch specialist en arbeidsdeskundige van groot belang. De tijd die nodig is om terug te keren naar werk kan langer duren of mensen kunnen niet mee terugkeren naar hun oorspronkelijke functie. Dit moet meegenomen worden in de beoordeling door een arbeidsdeskundige. Goede nascholing voor arbeidsdeskundigen is hierbij essentieel.

Diepte-interview dr. R.A. Feelders, Erasmus MC

Diagnostische vertraging

De diagnose syndroom of ziekte van Cushing wordt vaak pas na langere tijd gesteld. Vaak zijn de klachten en verschijnselen reeds jaren aanwezig. Het is essentieel dat de diagnose zo snel mogelijk wordt gesteld, omdat de reversibiliteit van de morbiditeit omgekeerd evenredig is met de duur van het hypercortisolisme (Ref. Dr. Feelders, Ziekte van Cushing).

Factoren die hierbij een rol spelen:

- De klachten en verschijnselen ontwikkelen zich doorgaans geleidelijk, waarbij er soms sprake is van gewenning door patiënt en omgeving
- Sommige verschijnselen zoals overgewicht, hypertensie en diabetes mellitus komen veel voor in de algehele populatie en dit kan een aanwezig syndroom van Cushing maskeren
- Onderzoek laat zien dat 83% van de patiënten de huisarts heeft bezocht en ook andere medische specialisten, zoals gynaecoloog, neuroloog, dermatoloog (Ref: studie afkomstig van Duitse groep, nog niet gepubliceerd)
- De bekendheid met het ziektebeeld is beperkt bij huisartsen en niet-internistisch

medisch specialisten; De kennis over en awareness voor het syndroom en de ziekte van Cushing moet verbeterd worden onder huisartsen en paramedici.

Gebrek aan goede uitvoering en interpretatie van diagnostiek bij verdenking op hypercortisolisme

Het uitvoeren van de diagnostiek moet geschieden volgens de richtlijn van de endocrine society en daarbij moeten alle pitfalls in oogschouw worden genomen.

- De uitvoering en interpretatie moet door een internist (-endocrinoloog) worden uitgevoerd
- Vooraf moet worden nagegaan of er andere oorzaken zijn voor een hypercortisolisme/factoren die tot fout-positieve of fout-negatieve uitslagen kunnen leiden (intoxicaties, medicatie, chronische aandoeningen)
- Gebruik maken van 2 testen bij het onderzoek op hypercortisolisme

Gebrek aan harmonisatie van de cortisol bepaling

Er bestaan verschillende cortisol assays met een grote variabiliteit in de uitkomsten.

- RIA/ELISA: beïnvloeding door kruis-reactiviteit (cortisol metabolieten, synthetische glucocorticoiden)
- Voorkeur voor assay zonder beïnvloedende factoren zoals LC-MS/MS.
- Nationale harmonisatie zodat uitslagen van dezelfde kwaliteit zijn en goed onderling te vergelijken zijn

Diagnostische vertraging bij ernstige vormen van hypercortisolisme

Een ectopische Cushing kan leiden tot ernstige klachten en verschijnselen met een snelle progressie en complicaties. Het is van groot belang dit snel te diagnosticeren.

- Het is noodzakelijk dat de diagnostiek bij mensen die verdacht worden van een hypercortisolisme snel gebeurt, zodat nadere diagnostiek en behandeling in een expertisecentrum op korte termijn kan aanvangen om complicaties van een ernstig hypercortisolisme te voorkomen

De diagnostiek en follow up bij een cyclische Cushing moet in een expertisecentrum plaatsvinden

- Is een zeldzame aandoening die door een expert behandeld/vervolgd moet worden

Centralisatie van de medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling moet in een expertisecentrum worden begeleid.

- Gezien de mogelijke bijwerkingen
- Gezien de steeds grotere keuze in mogelijke medicamenteuze opties in de toekomst, ook combinatiebehandeling
- Interpretatie van de effectiviteit

Gebrek aan goede definities van succes van behandeling en uniforme uitvoering van testen om remissie aan te tonen

Na behandeling houden mensen soms resterende klachten en verschijnselen (zeker de eerste 6-12 maanden na behandeling). Onderscheid maken tussen niet in remissie zijn en resterende klachten/verschijnselen is moeilijk. In de verschillende expertise centra worden verschillende testen uitgevoerd om succes van behandeling na te gaan.

- Het is wenselijk duidelijke definities te formuleren van remissie/falen van behandeling
- Het is wenselijk na te gaan of er nationaal afspraken gemaakt kunnen worden over een uniforme uitvoering van testen om remissie na te gaan

Follow up na behandeling

Mensen die behandelend zijn, moeten in een expertisecentrum worden vervolgd, aangezien de kans op recidief en endocriene problemen na behandeling kunnen blijven bestaan.

Aandacht voor morbiditeit

Er moet voldoende aandacht worden besteed aan de mogelijke problemen die door Cushing zijn ontstaan of waarop mensen die een hypercortisolisme hebben gehad meer kans maken.

- Cardiovasculaire problemen
- Cognitieve problemen
- Psychologische problemen
- Stofwisseling

Aandacht voor invloed van de aandoening op het dagelijkse leven

Er moet aandacht besteed worden aan de niet-medische aspecten na behandeling (bv maatschappelijk functioneren, relaties en vrijetijdsbesteding). Hierbij kan gedacht worden aan werken in een multidisciplinair team en verwijzing naar revalidatie/reactivatie. Ook kan hierbij gedacht worden aan inzet van een verpleegkundig specialist om de problemen in beeld te brengen en voor begeleiding.

Kennis van de effecten van het syndroom en ziekte van Cushing op het functioneren van mensen, bij artsen in de sociale geneeskunde

- De begeleiding van mensen die behandeld zijn moet aangepast worden op geleide van de mate/ernst van resterende klachten en verschijnselen. Daarbij is een goede communicatie tussen de medisch specialist en arbeidsdeskundige van groot belang. De tijd die nodig is om terug te keren naar arbeid kan langer duren of mensen kunnen niet mee terugkeren naar hun oorspronkelijke functie. Dit moet meegenomen worden in de beoordeling door een arbeidsdeskundige.

Prioritering van de knelpunten

Prof. A.R.M.M. Hermus

1. Geen centralisatie van de neurochirurgische behandeling bij de ziekte van Cushing
2. Diagnostische vertraging
3. Niet tijdig verwijzen van een patiënt met een bewezen hypercortisolisme naar een expertisecentrum voor nader onderzoek naar de onderliggende oorzaak en behandeling
4. Onvoldoende aandacht voor de (co-)morbidity die bestaat/kan bestaan (o.a. neurocognitief, cardiovasculair, metabolisme, bewegingsapparaat, psychologisch)
5. Onvoldoende gestructureerde follow up en organisatie van begeleiding van een steroïd onttrekkingssyndroom
6. Onvoldoende kennis van de effecten van de aandoening op het functioneren van mensen EN erkenning, bij zorgverleners in de sociale geneeskunde
7. Gebrek aan consensus t.a.v. medicamenteuze voorbereiding
8. Geen centralisatie van de medicamenteuze behandeling
9. Geen centralisatie van uitvoering van de sinus petrosus sampling
10. Gebrek aan behandeling in een multidisciplinair team

Dr. P.M.J. Zelissen

1. Geen uniforme uitvoering van diagnostiek bij verdenking op een hypercortisolisme (welke testen, aantal testen, voorbereiding op de test)
2. Gebrek aan consensus t.a.v. medicamenteuze voorbereiding
3. Gebrek aan consensus t.a.v. trombose profylaxe
4. Geen centralisatie van de neurochirurgische behandeling bij de ziekte van Cushing
5. Onvoldoende aandacht voor de (co-)morbidity die bestaat/kan bestaan (o.a. neurocognitief, cardiovasculair, metabolisme, bewegingsapparaat, psychologisch)
6. Onvoldoende gestructureerde follow up en organisatie van begeleiding van een steroïd onttrekkingssyndroom
7. Gebrek aan goede definities van remissie
8. Onvoldoende kennis van de effecten van de aandoening op het functioneren van mensen EN erkenning, bij zorgverleners in de sociale geneeskunde
9. Niet tijdig verwijzen van een patiënt met een bewezen hypercortisolisme naar een expertisecentrum voor nader onderzoek naar de onderliggende oorzaak en behandeling
10. Geen harmonisatie van de cortisol bepaling

Prof. A.M. Pereira Arias

1. Onvoldoende aandacht voor de (co-)morbidity die bestaat/kan bestaan (o.a. neurocognitief, cardiovasculair, metabolisme, bewegingsapparaat, psychologisch)
2. Diagnostische vertraging

3. Niet tijdig verwijzen van een patiënt met een bewezen hypercortisolisme naar een expertisecentrum voor nader onderzoek naar de onderliggende oorzaak en behandeling
4. Geen uniforme uitvoering van diagnostiek bij verdenking op een hypercortisolisme (welke testen, aantal testen, voorbereiding op de test)
5. Gebrek aan consensus t.a.v. medicamenteuze voorbereiding
6. Geen centralisatie van de neurochirurgische behandeling bij de ziekte van Cushing
7. Onvoldoende kennis van de effecten van de aandoening op het functioneren van mensen EN erkenning, bij zorgverleners in de sociale geneeskunde
8. Onvoldoende aandacht voor de invloed van de aandoening op het dagelijks leven
9. Gebrek aan goede definities van remissie
10. Geen standaardisatie van de uitvoering en verslaglegging van beeldvormend onderzoek

Dr. R.A. Feelders

1. Diagnostische vertraging
2. Niet tijdig verwijzen van een patiënt met een bewezen hypercortisolisme naar een expertisecentrum voor nader onderzoek naar de onderliggende oorzaak en behandeling
3. Geen uniforme uitvoering van diagnostiek bij verdenking op een hypercortisolisme (welke testen, aantal testen, voorbereiding op de test)
4. Gebrek aan consensus t.a.v. het diagnostisch stappenplan bij een ectopische Cushing
5. Gebrek aan consensus t.a.v. medicamenteuze voorbereiding
6. Gebrek aan consensus t.a.v. trombose profylaxe
7. Gebrek aan goede definities van remissie
8. Onvoldoende gestructureerde follow up en organisatie van begeleiding van een steroid onttrekkingssyndroom
9. Onvoldoende aandacht voor de (co-)morbidity die bestaat/kan bestaan (o.a. neurocognitief, cardiovasculair, metabolisme, bewegingsapparaat, psychologisch)
10. Onvoldoende kennis van de effecten van de aandoening op het functioneren van mensen EN erkenning, bij zorgverleners in de sociale geneeskunde

Conclusie top 10 knelpunten zorgverleners

Iedere expert heeft een top 10 van knelpunten opgesteld. In totaal leverde dit 17 verschillende knelpunten op. Om top één gemeenschappelijke top 10 te komen, heeft ieder knelpunt een totaal score gekregen. Deze score werd opgebouwd uit punten o.b.v. de plaats van het knelpunt, of afwezigheid, in de top 10 lijsten.

Als een knelpunt op plaats 1 kwam, werden 10 punten toegekend, op plek 2 werden 9 punten toegekend en zo verder. Op deze manier werden de punten voor ieder knelpunt bij elkaar opgeteld. Zo ontstond de top 10 van knelpunten van de zorgverleners. (tabel 17)

Tabel 17: Conclusie knelpunten zorgverleners

Knelpunt	Punten	Ranking
Geen centralisatie neurochirurgische behandeling	22 (10+7+5+0)	6
Diagnostische vertraging	28 (9+0+9+10)	1
Niet tijdig verwijzen van patiënt met hypercortisolisme naar expertise centrum voor nader onderzoek en behandeling	27 (8+2+8+9)	2
Onvoldoende aandacht voor co-morbiditeit	25 (7+6+10+2)	3
Onvoldoende gestructureerde follow up en begeleiding steroid onttrekkingssyndroom	14 (6+5+0+3)	7
Onvoldoende kennis van effecten op functioneren en erkenning	13 (5+3+4+1)	8
Gebrek aan consensus medicamenteuze voorbereiding	25 (4+9+6+6)	5
Geen centralisatie medicamenteuze behandeling	3 (3+0+0+0)	12
Geen centralisatie van uitvoering sinus petrosus sampling	2 (2+0+0+0)	14
Gebrek aan behandeling in multidisciplinair team	1 (1+0+0+0)	15
Geen uniforme uitvoering diagnostiek hypercortisolisme	25 (10+7+8+0)	4
Gebrek aan consensus diagnostiek ectopische Cushing	7 (7+0+0+0)	11
Gebrek aan consensus t.a.v. trombose profylaxe	13 (8+5+0+0)	9
Gebrek aan goede definities remissie	10 (4+2+0+4)	10
Geen harmonisatie van cortisol bepaling	1 (1+0+0+0)	16
Onvoldoende aandacht voor de invloed van de aandoening op dagelijks leven	3 (3+0+0+0)	13
Geen standaardisatie uitvoering en verslaglegging beeldvorming	1 (1+0+0+0)	17

Uiteindelijke top 10 lijst zorgverleners:

1. Diagnostische vertraging
2. Niet tijdig verwijzen van patiënt met hypercortisolisme naar expertisecentrum voor nader onderzoek
3. Onvoldoende aandacht voor comorbiditeit die (kan) bestaan
4. Geen uniforme uitvoering diagnostiek hypercortisolisme
5. Gebrek aan consensus over noodzaak medicamenteuze voorbereiding
6. Geen centralisatie van de neurochirurgische behandeling
7. Onvoldoende gestructureerde follow up en begeleiding steroïd onttrekkingssyndroom
8. Onvoldoende kennis van de effecten van de aandoening en erkenning bij zorgverleners in de sociale geneeskunde
9. Gebrek aan consensus t.a.v. tromboseprofylaxe
10. Gebrek aan goede definities van remissie

Analyse: Komen tot een eerste shortlist

De eerste shortlist is als volgt ontstaan:

De knelpunten van de zorgvrager zijn zeer belangrijk en het uitgangspunt voor de kwaliteitsstandaard. Daarom zijn de tien meest belangrijke knelpunten (top 10) gekozen voor de shortlist. De overlap van de knelpunten van de zorgverlener met de top 10 van de zorgvrager is weggestreept. Vervolgens is de shortlist aangevuld met de eerste vijf volgende meest belangrijke knelpunten van de zorgverlener.

Dit leidt tot de volgende lijst van knelpunten :

Tabel 18: Overzicht top 15 knelpunten

Q20	Gebrek aan een centrale zorgverlener
O1	Restklachten
Q38	Verminderde stressbestendigheid
Q14	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen de verschillende hulpverleners
Q11	Zorgverlener heeft onvoldoende aandacht voor gevolgen van stellen diagnose Cushing op leven partner/familieleden
Q23	Verkeerde behandeling van de aandoening heeft tot problemen geleid
Q7	Niet meteen serieus nemen van ongerustheid
Q29	Zorgverleners hebben onvoldoende aandacht voor niet-medische zaken

Tabel 18: Overzicht top 15 knelpunten (vervolg)

Q16	Onvoldoende expertise van de zorgverlener voor Cushing
Q10	Zorgverlener heeft onvoldoende aandacht voor gevolgen van stellen diagnose Cushing op leven patiënt
Z1	Diagnostische vertraging
Z2	Niet tijdig verwijzen van patiënt met hypercortisolisme naar expertisecentrum voor nader onderzoek
Z3	Onvoldoende aandacht voor comorbiditeit die (kan) bestaan
Z4	Geen uniforme uitvoering diagnostiek hypercortisolisme
Z5	Gebrek aan consensus over noodzaak medicamenteuze voorbereiding

Uitwerking knelpuntenanalyse primair hyperaldosteronisme

In dit hoofdstuk wordt de knelpuntenanalyse voor primair hyperaldosteronisme beschreven.

Stap 1: Onderwerpskeuze

Primair hyperaldosteronisme

Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp

Definitie

Primair hyperaldosteronisme (PA) is een groep van ziekten van de bijnieren waarbij de productie van aldosteron onevenwichtig hoog is, relatief autonoom van het renine-angiotensine systeem en niet te onderdrukken door een zout of volume belasting.

Achtergrond

Aldosteron secretie wordt beïnvloed door angiotensine II, ACTH, de kalium concentratie, dopamine, serotonine en PTH. Deze stimulatie zorgt voor depolarisatie van de celmembraan van cellen in m.n. de zona glomerulosa. Dit leidt tot het openen van de voltage-afhankelijke Ca^{2+} kanalen met verhoging van de intracellulaire Ca^{2+} concentratie. Dit leidt tot positieve regulatie van CYP_{11B2} transcriptie (via transcriptiefactoren NURR1, NGF1B, CREB, ATF). Oorzaken van PA zijn weergegeven in tabel 19.

Tabel 19: Oorzaken PA

Oorzaak PA

Sporadisch

Aldosteron producerend adenoom (APA)

Aldosteron-cortisol producerend adenoom

Unilaterale bijnierhyperplasie

Unilaterale micronodules van de bijnier

Bilaterale (idiopathische) hyperplasie

macronodulair, micronodulair, diffuse hyperplasie

Aldosteron producerend bijniercarcinoom

Aldosteron-cortisol producerend bijniercarcinoom

Tabel 19: Oorzaken PA (vervolg)

Oorzaak PA

Ectopisch aldosteron producerend adenoom/carcinoom

Familiair

FH-I

FH-II

FH-III

Gevolgen

De effecten van te hoog aldosteron zijn:

- Magnesium (Mg) en kalium (K) verlies (hypokaliëmie komt voor bij 9-37% van de mensen met PA [50% adenoom, 17% idiopathisch hyperaldosteronisme])
- Natrium (Na) en water retentie
- Stijging bloeddruk (centraal en perifeer gemedieerde hypertensie)
- Verminderde vasculaire compliantie
- Beschadiging nefronen, nierfunctiestoornissen

Hyperaldosteronisme is geassocieerd met:

- Inflammatie
- Endotheel dysfunctie
- Pro-trombotische effecten
- Fibrose
- Myocard hypertrofie
- Remodelling
- Baroreceptor dysfunctie

Klachten en verschijnselen bij PA zijn o.a.: spierzwakte, spierkrampen, hoofdpijn, palpitations, polydipsie, polyurie, nycturie, hypertensie. Mineralocorticoïde receptoren zijn aanwezig in het hart, bloedvaten, nieren, hersenen. Mensen met PA hebben een hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en vaker nierfunctiestoornissen (CVA OR 4.2 12.9% t.o.v. 3.4%, MI OR 6.5 4.0% t.o.v. 0.6%, AF OR 12.1 7.3% t.o.v. 0.6%). In andere evaluaties is naar voren gekomen dat mensen met PA een verminderde kwaliteit van leven kunnen ervaren (m.n. moeheid, concentratieproblemen, snel geïrriteerd zijn) en dat PA geassocieerd is met depressie en angststoornissen.

Epidemiologie

PA komt voor bij circa 5-10% van de mensen met hypertensie (2-19%). De prevalentie neemt toe met de ernst van de hypertensie (graad I: 2.0-6.6%, graad II: 8%, graad III: 13.2-19%, therapieresistente hypertensie: 17-23%). Primair hyperaldosteronisme is aanwezig bij 1.1-10% van de mensen met een bijnierincidentaloorn.

Overzicht richtlijnen, recente literatuur

- Arlt W.; A detour guide to the endocrine society clinical practice guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism; Eur J Endocrinol 2010 162: 435-438
- Fischer E., Beuschlein F., Bidlingmaier M., Reincke M.; Commentary on the endocrine society practice guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism; Rev Endocr Metab Disord 2011 12: 43-48
- Stowasser M., Gordon R.D.; The renaissance of primary aldosteronism: what has it taught us? Heart, Lung and Circulation 2013 22:412-420
- Mulatero P., Monticone S., Veglio F.; Diagnosis and treatment of primary aldosteronism; Rev Endocr Metab Disord 2011 12: 3-9
- Viola A. et al., Mulatero P.; Diagnosis and treatment of unilateral forms of primary aldosteronism; Curr Hypertension Rev 2013 9: 156-165
- Cicala M., Mantero F.; Primary aldosteronism: what consensus for the diagnosis; Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010 24: 915-921
- Chao C. et al, Stowasser M.; Diagnosis and management of primary aldosteronism: An updated review; Ann Med 2013 45:375-383
- Beuschlein F.; Regulation of aldosteron secretion: from physiology to disease; Eur J Endocrinol 2013 168: R85-R93
- Harvey A.M.; Hyperaldosteronism: Diagnosis, lateralization, treatment; Surg Clin N Am 2014 94: 643-656
- Piaditis G., Markou A., Papanastasiou L., Androulakis I.I., Kaltsas G.; a review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension; Eur J Endocrinol 2015 172: R191-R203
- Schirpenbach C., et al, Reincke M.; The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany; Dtsch Arztebl Int 2009 106(18): 305-311
- Zennaro M., Boulkroun S., Fernandes-Rosa F.; An update on novel mechanisms of primary aldosteronism; J Endocrinol 2015 224: R63-R77
- Fuller P.J.; Adrenal diagnostics: An endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism; Clin Biochem Rev 2013 34: 111-116
- Layden B.T., Hahr A.J., Elaraj D.M.; Primary hyperaldosteronism: challenges in subtype classification; BMC 2012 5:602-606
- Calhoun D.A.; Aldosteronism and hypertension; Clin J Am Soc Nephrol 2006 1: 1039-1045

- Ito Y., Takeda R., Takeda Y.; Subclinical primary aldosteronism; *Best Prac Res Clin Endocrin Metab* 2012 26: 485-495
- Jansen P.M., van den Born B.H., Frenkel W.J., de Bruijne E.L.E., Deinum J., Kerstens M.N., Smulders Y.M., Woittiez A.J., Wijbenga J.A.M., Zietse R., Danser R.Z., van den Meiracker A.H.; Test characteristics of the aldosterone-to-renine ratio as a screening test for primary aldosteronism; *J. Hypertension* 2014 32: 115-126
- Solar M., Malirova E., Ballon M., Pelouch R., Ceral J.; Confirmatory testing in primary aldosteronism: extensive medication switching is not needed in all patients; *Eur J Endocrinol* 2012 166: 679-686
- Patel S.M., Lingam R.K., Beaconsfield T.I., Tran T.L., Brown B; Role of radiology in the management of primary aldosteronism; *Radiographics* 2007 27: 1145-1157
- Onozawa S., Murata S., Tajima H., Yamaguchi H., Min T., Ishizaki A., Sugihara H., Oikawa S., Kumita S.; Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling; *Eur J Endocrinol* 2014 170: 601-608
- Rossi G.P., et al Pessina A.C.; The adrenal vein sampling international study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism; *J Clin Endocrinol Metab* 2012 97: 1606-1614
- Rossi G.P., et al, Young W.F.; An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism; *Hypertension* 2014 63: 151-160
- Salem V., et al, Tan T.; Adrenal venous sampling as a diagnostic procedure for primary hyperaldosteronism: experience from a tertiary referral centre; *Hormones* 2012 11(2): 151-159
- Amar L., Lorthioir A., Azizi M., Plouin P.; Mineralocorticoid antagonist treatment for aldosterone-producing adenoma; *Eur J Endocrinol* 2015 172 R125-R129
- Janmohamed S., Bouloux P.G.; The pharmacological treatment of primary aldosteronism; *Expert Opin Pharmacother* 2006 7(5): 563-573
- Aronova A., Fahey III T.J., Zarnegar R.; Management of hypertension in primary aldosteronism; *WJC* 2014 6(5): 227-233
- Auda S.P., Brennan M.F., Gill J.R.; Evolution of the surgical management of primary aldosteronism; *Ann Surgery* 1980 191(1): 1-7
- Muth A., Ragnarsson O., Johannsson G., Wangberg B.; Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism; *BJS* 2015 102: 307-317
- Kline G.A., Pasieka J.L., Harvey A., So B., Dias V.C.; Medical or surgical therapy for primary aldosteronism: post-treatment follow-up as a surrogate measure of comparative outcomes; *Ann Surg Oncol* 2013 20: 2274-2278
- Lucatello B., Benso A., Tabaro I., Capello E., Caprino M.P., Marafetti L., Rossato D., Oleandri S.E., Ghigo E., Maccario M.; Long-term re-evaluation of primary aldosteronism after medical treatment reveals high proportion of normal mineralocorticoid secretion; *Eur J Endocrinol* 2013 168: 525-532

- Zennaro M., Rickard A.J., Boulkroun S.; Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians; Eur J Endocrinol 2013 169: R15-R25
- Lenzini L., Rossi G.P.; The molecular basis of primary aldosteronism: from chimeric gene to channelopathy; Current Opin Pharmacol 2015 21: 35-42
- Monticone S., Else T., Mulatero P., Williams T.A.; Understanding primary aldosteronism: impact of next generation sequencing and expression profiling; Mol Cell Endocrinol 2015 399: 311-320
- Mulatero P., et al, Veglio F.; Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism, The PATOGEN Study; Hypertension 2011 58: 797-803

Stap 3: Inventarisatie van knelpunten

De knelpuntanalyse is uitgevoerd door onderzoek en bestudering van verschillende (informatie)bronnen en perspectieven van zorggebruikers en zorgverleners.

Onderdelen:

1. Literatuuronderzoek en verzameling richtlijncommentaren uit het veld (2015)
2. Digitaal discussieforum

Vervolgens zijn deze bronnen gebruikt voor het maken van een enquête onder zorgvragers en een diepte-interview met zorgverleners.

1. Uitwerking literatuuronderzoek en richtlijncommentaar

Hieronder volgt een opsomming van mogelijke punten die vanuit de richtlijn “*The Management of Primary Aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine society clinical practice guideline.*” naar voren zijn gekomen, aangevuld met de informatie verkregen uit het literatuuronderzoek. Daarnaast zijn suggesties gegeven voor aanpassing van deze richtlijn naar de Nederlandse situatie. Iedere aanbeveling is genummerd.

Clinical Practice Guideline

The Management of Primary Aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine society clinical practice guideline.

J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266-3281 EN concept 2016

Casus detectie/Screening

1. Screening bij patiënten met een hogere kans op bestaan PA

2015:

- herhaalde bloeddruk $>150/100$ mmHg
- hypertensie ($>140/90$ mmHg) ondanks 3 geneesmiddelen (incl. diureticum)
- normotensief met 4 of meer geneesmiddelen
- hypertensie en spontaan of diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie
- hypertensie en bijnierincidentaaloom
- hypertensie en positieve familieanamnese voor op jonge leeftijd ontstane hypertensie, CVA <40 jarige leeftijd
- 1^e graads familieleden van een patiënt met primair hyperaldosteronisme
- hypertensie met slaapapneu syndroom

2008:

- RR $>160-179/100-109$ mmHg (prevalentie 8%), RR $>180/110$ mmHg (prevalentie 13%), therapieresistente hypertensie (prevalentie 17-23%)
- Hypertensie en spontane hypokaliëmie of diuretica geïnduceerde hypokaliëmie
- Bijnierincidentaaloom en hypertensie
- Hypertensie en familieanamnese met hypertensie op jonge leeftijd of CVA's op jonge leeftijd (<40 jaar)
- 1^e graads familieleden met hypertensie van mensen met PA

2. Casus detectie d.m.v. plasma aldosteron/renine ratio (ARR)

3. Beïnvloeding ARR: houding, tijdstip bloedafname, leeftijd, zout intake, hypokaliëmie, geslacht, medicatie EN biologische variabiliteit

4. Cave fout-positieven (nierinsufficiëntie, leeftijd >65 jaar, oestrogenen, bètablokkers, NSAIDs, overgewicht) en fout-negatieven (hypokaliëmie, zwangerschap, ACE-i, angiotensine II receptor blokkers, aldosteron antagonisten)

5. Bepaling van ARR:

- verzameling in de ochtend, 2 uur na opstaan, eerst 5-15 min zitten
- normale zout intake (niet beperkt)
- normaliseren van het serum kalium
- nagaan en zo nodig en indien mogelijk aanpassing medicatie
- N.B te gebruiken: verapamil, hydralazine, prazosine, doxazosine, terazosine
 - Fischer et al 2011 : medicatie aanpassing maar bij 60% mogelijk, complicaties ++ systolische bloeddruk >200 mmHg, hypokaliëmie, hartritmestoornissen
- Ook verhoogd aldosteron noodzakelijk (>15 ng/dl = >416 pmol/L)

6. Aldosteron en renine/renine activiteit

- LC-MS/MS
- Eigen referentiegebieden bij gebruikte assay

- Renine of renine activiteit in ARR
- Harmonisatie: er is geen uniformiteit in diagnostische protocollen, assay methoden: hoge variabiliteit cutoff waarden (20-100), meest gebruikte cutoff waarde 20-40 (68-135)
- Inconsistentie gerapporteerde diagnostische waarde (verschillen t.g.v. cutoff waarden, assays, populatie, verzamelcondities)
 - Sensitiviteit 66-100%
 - Specificiteit 61-100%
 - Lage reproduceerbaarheid (tot 5 x verschil)
- 2015: Eerste lijn: point of care test: aldosteron en renine voor bepaling ARR

Aanpassing richtlijn 1:

Herhaalde bloeddruk van >140/90 mmHg (i.p.v. herhaalde bloeddruk >180/100 mmHg).

Aanpassing richtlijn 2:

Nadere uitleg over de technische uitvoering van de ARR en daarbij een tabel weergeven met de medicatie die de ARR kan beïnvloeden. Ook een tabel opnemen met de medicatie die wel gebruikt kan worden.

Aanpassing richtlijn 3:

Bij verdenking op PA tweemaal uitvoeren van de ARR onder gestandaardiseerde condities en met goede voorbereiding.

Aanpassing richtlijn 4:

Consensus in Nederland bereiken over en streven naar harmonisatie van de aldosteron en renine bepaling.

Tabel 20: Medicatie die invloed heeft op bepaling van de ARR

Groep	Medicatie	Effect/ARR testresultaat
Aldosteron antagonisten	Spironolacton Eplerenon Amiloride Triamteren	Fout-negatieven
Diuretica (verlies K)		Fout-negatieven
Diuretica (K-sparend)		Fout-negatieven
ACE-remmer		Fout-negatieven
Angiotensine-receptor blokkers		Fout-negatieven

Tabel 20: Medicatie die invloed heeft op bepaling van de ARR (vervolg)

Renine-remmer (aliskiren)		Hangt af van de gebruikte assay
Dihydropyridine calcium antagonisten		Fout-negatieven
Beta-blokkers		Fout-positieven
Centra alfa-2 agonisten	Clonidine Alfa-methyldopa	Fout-positieven
NSAIDs		Fout-positieven
Oestrogenen		Fout-positieven

7. Subklinisch hyperaldosteronisme

- Primair hyperaldosteronisme bevestigd door suppressietest zonder hypertensie
- 30 casus beschreven
- Leeftijd 23-60 jaar, 77% vrouw
- Vaak met hypokaliëmie en neuromusculaire symptomen (zwakte, polyurie, paralyse, tintelingen)
- Mechanismen
 - Vroeg stadium PA
 - Milde vorm PA
 - Lage baseline bloeddruk
 - ▶ Vasodilatatie/zout verlies (oestrogenen, eNOS, verminderde respons angiotensine II)
 - ▶ Mineralocorticoïd resistentie (progesteron, TGF-beta, IL-1, pseudohypoaldosteronisme type I)
- Lage zout intake, veel groene thee
- Lage BMI
-

Casus confirmatie

1. Bij mensen met een positieve ARR moet een confirmatietest worden uitgevoerd (een van de vier)
2015: spontane hypokaliëmie, ondetecteerbaar renine, verhoogd plasma aldosteron >555 pmol/L: geen noodzaak voor confirmatietest
2. Meerdere malen uitvoeren: reproduceerbaarheid matig
3. Confirmatietest
 - a. Geen gouden standaard, niet gevalideerd

- b. Test performance o.b.v. kleine, retrospectieve studies
- c. Welke test afhankelijk van ervaring, kosten, expertise, comorbiditeit (hartfalen, ernstige HT)

Tabel 21: Confirmatietesten

Testen	Uitvoering	Interpretatie	Cave /commentaar
Orale zout belasting test	Zoutbelasting >200 mmol/dag gedurende 3 dagen Meten 24-uurs urine dag 3-dag 4	Aldosteron secretie > 38.8 nmol/dag	Niet uitvoeren indien ernstige hypertensie, nierinsufficiëntie, hartfalen, ernstige hypokaliëmie
Infusie test	Toediening 2L NaCl 0.9% i.v. in 4 uur Meten renine, aldosteron, cortisol, K op T=0 en T=4 uur	Aldosteron >277 pmol/L	Niet uitvoeren indien ernstige hypertensie, nierinsufficiëntie, hartfalen, ernstige hypokaliëmie
Fludrocortison stimulatietest 2015: dexamethason toegevoegd (DFST)	fludrocortison na 6 uur (0.1 mg) gedurende 4 dagen, op dag 4 meten aldosteron, renineactiviteit, cortisol	Aldosteron >166 pmol/L	Opname
Captopril test	Captopril 25-50 mg, meten aldosteron, cortisol T=0, 1 en 2 uur	Verhoogd aldosteron, onderdrukt renine	Fout-negatieven

Aanpassing richtlijn 5:

Na een afwijkende aldosteron/renine ratio heeft het de voorkeur om wél een confirmatietest uit te voeren. Bij voorkeur wordt gekozen voor de orale zoutbelasting test of de infusietest. De captopril test heeft onvoldoende diagnostische waarde en dient niet uitgevoerd te worden. Het is belangrijk dat er goede afspraken gemaakt worden voor controle van het kalium en van de bloeddruk. Indien de uitslag van de confirmatietest niet eenduidig is, is het advies de confirmatietest over te doen.

Classificatie subtype

1. Eerste test: CT-scan bijniere: nagaan grootte afwijkingen en kenmerken maligniteit (bijniercarcinoom) (2008/2015)
2. CT of MRI geen verschil diagnostische waarde (dus 1e keus CT-scan)
3. Mogelijkheden beeld op CT:
 - Normaal
 - Unilateraal macroadenoom (>1 cm), verdikking, unilateraal microadenoom (<1 cm)
 - Bilaterale macroadenomen, bilaterale microadenomen
 - Combinaties van micro- en macroadenomen

N.B. bijniercarcinoom: meestal >4 cm, maligne kenmerken

Lage sensitiviteit (40-100%) en specificiteit:

- CT detecteerde <25% van bijnieradenomen < 1 cm
- CT accuraat in 53%
- 22% onterecht geëxcludeerd voor adrenalectomie
- 25% onterecht voorgesteld voor operatie
- concordantie CT en AVS: 54%

Kleine tumoren, weinig retroperitoneaal vet: minder goed in beeld.

4. Indien chirurgie wenselijk en uitvoerbaar is: uitvoeren bijniervene sampling (AVS)
5. PA op <20 jarige leeftijd, familieanamnese met PA, familieanamnese CVA op jonge leeftijd (<40 jaar): uitvoeren genetisch onderzoek naar familiale vorm PA (GRA)
6. 2015: bij zeer jonge patiënten met PA: testen KCNJ5 (FH-III)
7. Lateralisatie door AVS noodzakelijk voor onderscheid unilaterale/bilaterale ziekte
8. AVS
 - Voordelen: onderscheid uni- en bilateraal, therapeutische consequenties (sensitiviteit 78%, specificiteit 75%)
 - Nadelen
 - Kosten
 - Invasieve test, stralingsbelasting, bijwerkingen X-contrast
 - Moeilijk (cannulatie rechter bijniervene: klein, gecompliceerde anatomie)
 - Succes afhankelijk van ervaring interventie radioloog (relatief onervaren 74%, zeer ervaren 90-96%, gerapporteerd 55-98%)
 - Complicatie-rate <2.5% (ruptuur 0.61%, bloeding, trombo-embolie)
 - Voorheen weinig data/bewijs van positieve impact AVS op klinische uitkomsten
9. AVS in alle met verdenking op PA of selectie?
Kosten hoog indien geen selectie
10. AVS
 - Succesvolle cannulatie
 - Lateralisatie
 - Contralaterale suppressie
11. Uitvoering AVS
 - Ongestimuleerd/gestimuleerd (continu of bolus synacthen)
 - Sequentieel/simultaan bilateraal

- Met CT-angio (gerapporteerd succes rate 95.7% met angio-CT, zonder angio-CT 87.1%) Nadeel: contrast, straling.
 - Gebruik specifieke micro-catheters beter resultaat
- ZEER grote variabiliteit tussen centra t.a.v. uitvoering en gebruikte ratio's!
Veel centra doen maar sporadisch AVS.

N.B. gestimuleerd: minder effect van stress-geïnduceerde fluctuaties aldosteron, maximaliseren gradiënt cortisol bijnier vene en IVC (nagaan succesvolle sampling), maximaliseren aldosteron secretie uit adenoom (ECHTER: geen goede vergelijkende studies t.a.v. diagnostische waarde van stimulatie vs. geen stimulatie)

N.B. cortisol-gecorrigeerde aldosteron ratio bij continue synacthen toediening:
>4:1: unilaterale aldosteron hypersecretie
<3:1: bilaterale aldosteron hypersecretie

N.B. cortisol-gecorrigeerde aldosteron ratio zonder synacthen toediening:
>2:1: unilaterale aldosteron hypersecretie

- Perifeer monster: v. iliaca
- AVS voldoet niet aan criteria van gouden standaard
- AVS: weinig data t.a.v. impact AVS op klinische uitkomsten
- AVS kosten

12. Nucleaire scans

- Iodocholesterol scintigrafie: adenoom <1.5 cm niet goed aan te tonen
- Sensitiviteit 50-100%

2015: APA-specifieke PET radiotracers veelbelovend voor subtype classificatie in de toekomst

13. Stimulatietest: lang staan, effect op angiotensine II bij IHA niet bij APA

- Accuratesse +/-

14. 18-hydroxycorticosteron

- APA >100 ng/dl, IHA <100 ng/dl
- Accuratesse +/-

Aanpassing richtlijn 6:

Een CT-scan van de bijnier is de 1^e keus voor anatomische beeldvorming. Een gestandaardiseerd bijnierprotocol en verslag leiden tot hogere kwaliteit van de beeldvorming en de scans kunnen beter met elkaar vergeleken worden.

Aanpassing richtlijn 7:

Toevoegen van het flowchart van prof Lenders: indien de operatie wenselijk is, dit verder verduidelijken. Indien een patiënt co-morbiditeit heeft en/of >74 jaar overweeg geen AVS uit te voeren en te starten met behandeling met een aldosteron antagonist.

Aanpassing richtlijn 8:

Aanvulling op uitvoeren van genetisch onderzoek: spijsbuis afnemen en landelijke registratie van de resultaten van de gevonden mutaties.

Aanpassing richtlijn 9:

Consensus bereiken in Nederland over de wijze van uitvoeren van AVS, standaardiseren en centraliseren van de procedure. Het succes van en risico op complicaties bij een AVS zijn grotendeels afhankelijk van de ervaring van de interventie radioloog.

Behandeling

1. Unilaterale PA en operatie is wenselijk en mogelijk (aldosteron producerend adenoom, unilaterale bijnier hyperplasie) DAN unilaterale laparoscopische of posterieure retroperitoneoscopische adrenalectomie
2015 ECHTER: discussie over gelijkwaardige uitkomst van medicamenteuze behandeling op de lange termijn
 - Effecten 50% RR <140/90 mmHg zonder antihypertensiva, 56-77% RR <160/95 mmHg
2. RR normaliseert meestal binnen 1-6 maanden
3. Belangrijk dat operatie wordt uitgevoerd door ervaren chirurg
4. Geen partiële adrenalectomie: histopathologisch onderzoek toont combinaties: hyperplasie, adenoom, multiple adenomen
5. Complicatie rate: 4.7%
6. Preoperatief behandelen hypokaliëmie en HT: minder comorbiditeit perioperatief
7. Na operatie meten ARR, nagaan uitkomst chirurgie
8. Cave insufficiëntie werking zona glomerulosa contralateraal - hyperkaliëmie
9. PA o.b.v. bilaterale bijnier ziekte: medicamenteuze behandeling
10. 1e keus medicamenteuze behandeling: spironolacton (alternatief eplerenon, minder effectief)
 - 83% meer antihypertensiva nodig naast aldosteron antagonist
 - Reductie RR systolisch 25%/-15 mmHg, diastolisch 22%/-8 mmHg
 - Bijwerkingen spironolacton: pijnlijke mammae 54%, grotere mammae 33%, spierkrampen 29%, verminderd libido 13% (dosis gerelateerd)
11. In het geval van GRA: behandeling met laagst mogelijke dosering glucocorticoïden: normaliseren bloeddruk en hypokaliëmie

Tabel 22: Overzicht uitkomsten wijze behandeling: chirurgie vs. medicamenteuze behandeling

Functie	Uitkomst
Bloeddruk	6 studies: geen verschil 6 studies: beter effect chirurgie
Hypokaliëmie	6 studies: geen verschil 6 studies: beter effect chirurgie
Gebruik aantal antihypertensiva	6 studies: chirurgie minder antihypertensiva
Mortaliteit (all cause)	1 studie: lagere mortaliteit chirurgie
Cardiovasculaire ziekte/CVA	Geen verschil
Glucose metabolisme	Geen verschil
LV massa verbetering	Geen verschil (chirurgie mogelijk sneller herstel)
Nierfunctie	Geen verschil
Kwaliteit van leven, depressie, angst	Chirurgie beter herstel

Tabel 23: Overzicht medicamenteuze behandeling

Naam	Dosering, wijze van gebruik	Bijwerkingen
Spironolacton	Start 25-50 mg/dag	Pijn mammae, gynaecomastie, menstruele stoornissen, verminderd libido, impotentie, gastro-intestinale klachten
Eplerenon	Start 50 mg/dag (max 2dd 100 mg)	
Amiloride	Start 5 mg/dag (max 30-40 mg/dag)	
Triamteren met thiazide diureticum		
Calcium antagonist	Ad on	
ACE-i	Ad on	
ARB	Ad on	

Aanpassing 10:

De operatieve behandeling wordt bij voorkeur gecentraliseerd en uitgevoerd in een expertise centrum.

Prognose

1. Hoe eerder PA wordt ontdekt en wordt behandeld wordt, hoe beter de prognose
 - Verbeterde cardiovasculaire en cerebrovasculaire uitkomstenECHTER: er zijn geen RCT's die onderzocht hebben of deze aanpak invloed heeft op morbiditeit/mortaliteit/QoL. Er zijn alleen indirecte studies die een verbeterde bloeddrukcontrole en cardiovasculaire uitkomst aangeven.
2. Diagnostische vertraging: kan leiden tot een slechtere uitkomst (bloeddruk, renovasculair, cardiovasculair)
3. Factoren die invloed hebben op succesvolle resolutie HT post-operatief
 - Geen of maar 1 1^e graads familielid met HT
 - Pre-operatief <3 antihypertensiva
 - HT < 5 jaar
 - Hoge ARR
 - Positieve pre-operatieve respons op spironolacton
4. Aldosteronoma Resolution Score
 - BMI <25 kg/m² – 1 punt
 - Vrouw – 1 punt
 - Duur HT pre-operatief <7 jaar – 1 punt
 - Aantal antihypertensiva <3 – 2 puntenScore 0-1 kleine kans op resolutie, 4-5 hoge kans op resolutie
5. Duur van bestaan hypertensie is een negatieve voorspeller voor de uitkomst na een unilaterale adrenalectomie
6. Een deel van de mensen met PA die medicamenteus zijn behandeld blijken na verloop van tijd niet meer aan de criteria voor PA te voldoen: remissie PA mogelijk?
 - Leeftijd: oudere leeftijd daling aldosteron, minder gevoeligheid voor angiotensine II
 - Aldosteron antagonist: antagoneren receptor EN verlagen aldosteron synthetase activiteit

Aanpassing richtlijn 11:

Na operatieve behandeling moet worden nagegaan of er sprake is van remissie. Er moet een duidelijke definitie komen voor remissie, gedeeltelijke succesvolle behandeling of falen van behandeling. Om dit te kunnen beoordelen moet een ARR worden uitgevoerd. Bij voorkeur ook een confirmatietest bij een afwijkende waarde of een waarde in het grijze gebied. Ook moeten bloeddruk en kalium goed worden gedocumenteerd tijdens de follow up.

Aanpassing richtlijn 12:

Tijdens de follow up moet voldoende aandacht worden besteed aan de mogelijk resterende klachten die mensen kunnen ervaren. Hierbij moet gedacht worden aan cognitieve problemen, psychologische problemen of kwaliteit van leven.

Diagnostiek en behandeling PA in zwangerschap

1. Veranderingen RAAS tijdens zwangerschap
 - Oestrogeen stimulatie: hogere renine concentraties
 - Hogere productie angiotensinogeen in lever
 - ACE verminderd
 - Aldosteron verhoogd
 - RAS extra-renaal (placenta)
2. Geschatte prevalentie PA in zwangerschap 0.6-0.8%
3. Beloop bloeddruk en kalium bij PA in zwangerschap zeer variabel
4. Wanneer denken aan PA
 - Ernstige HT
 - Hypokaliëmie
 - <20 weken zwangerschap
5. Diagnostiek: ARR
6. Confirmatie: geen suppressietesten
7. Geen AVS
8. Behandeling
 - Ongecontroleerde hypertensie en APA: chirurgie tweede trimester

Aanpassing richtlijn 13:

De diagnostiek en behandeling van PA in de zwangerschap moet in een expertise centrum worden uitgevoerd, gezien de zeldzaamheid van de aandoening in de zwangerschap en daarom gebrek aan expertise.

Genetische aspecten PA

9. Mogelijkheden inzetten van uitkomsten genetische afwijkingen voor directe behandelingsvormen?
10. Verbetering mogelijkheden genetisch onderzoek (analyse gen expressie en gen sequencing)

Tabel 24: Overzicht kiembaanmutaties en somatische mutaties PA

Familiair		
FH-1	Autosomaal dominant	Ectopische expressie van aldosteron synthetase in zona fasciculata onder controle van ACTH Leeftijd < 50 jaar HT en CVA, sterke familiale belasting,
FH-2	Autosomaal dominant	Gen onbekend
FH-3A	Autosomaal dominant	KCNJ5
FH-3B	Autosomaal dominant	KCNJ5
Sporadisch		
KCNJ5		Effect op eiwit K kanaal
ATP1A1		Effect op Na/K-ATP-ase alpha-1
ATP2B3		Effect op plasma membraan Ca ATP-ase 3
CACNA1D		Effect op calcium kanaal subunit alpha-1D of Cav1.3

2. Digitaal forum

Voor het onderdeel digitaal discussieforum is het forum van de Bijniervereniging NVACP gebruikt van 2011 t/m 2015. Het doel was om te ontdekken:

- wat er leeft onder de leden met PA en mantelzorgers
- waar de meeste vragen over worden gesteld
- waar onderling het meest over wordt gesproken

Alle onderwerpen (linker kolom) zijn in tabel 25 weergegeven met de bijbehorende vragen van het forum (rechter kolom). De tabel is gerangschikt op het aantal opmerkingen of vragen op het forum over het betreffende onderwerp. Hoe hoger het onderwerp in de tabel staat, hoe meer opmerkingen of vragen erover zijn geweest.

Tabel 25: Overzicht knelpunten forum

Duur tot stellen diagnose	Hoe lang duurt het traject Steeds opnieuw onderzoek i.v.m. onduidelijkheid Langdurig klachten en nu pas diagnose duidelijk
Informatie over PA	Wat is PA Hoe vaak komt PA voor Waarom ontstaat PA
Diagnostiek PA	Hoe wordt onderzocht of je PA hebt Hoe worden de testen uitgevoerd Wat zijn de gevolgen van de testen Waarom blijft er onduidelijkheid over uitslagen
Klachten bij PA	Wat zijn klachten en problemen die bij PA passen
Medicatie	Welke medicijnen voor PA Bijwerkingen van medicatie
Prognose	Kan ik herstellen Kan ik klachten of problemen overhouden
Apotheek	Onvoldoende informatie over medicatie Mogelijk effect van medicatie op andere geneesmiddelen Problemen met vergoeding medicijnen
Behandeling	Hoe wordt PA behandeld Wat zijn voor- en nadelen van behandelingen Problemen behandeling
Overgang	Heeft PA invloed op overgang
Klachten na behandeling	Ondanks behandeling toch nog klachten
Hart- en vaatproblemen	Risico's van PA op ontstaan hart- en vaatziekten
Cognitieve problemen	Aanwezigheid van geheugenproblemen Aanwezigheid van concentratieproblemen

Lijst knelpunten digitaal forum

1. Het duurt lang voordat de diagnose PA wordt gesteld
2. Er is onvoldoende informatie en voorlichting over de aandoening PA
3. Er is onvoldoende duidelijkheid over de diagnostiek van PA
4. Er is onduidelijkheid over welke klachten en problemen kunnen ontstaan bij PA
5. Er is onvoldoende duidelijkheid over de medicamenteuze behandeling (werking, mogelijke voor- en nadelen)
6. Er is onduidelijkheid over de prognose van PA
7. Er wordt onvoldoende uitleg gegeven over de medicatie door de apotheek
8. Er is onvoldoende duidelijkheid over de andere vormen van behandeling van PA (uitvoering, mogelijke voor- en nadelen)
9. Persisterende klachten ondanks behandeling
10. Het ontstaan van comorbiditeit

Stap 4: Prioriteren van knelpunten

De kennis verkregen uit bovenstaande onderdelen (literatuuronderzoek, richtlijnbestudering en digitaal forum) is gebruikt voor de ontwikkeling van een enquête onder zorgvragers en voor de diepte-interviews met experts. De knelpunten die aan het licht zijn gekomen bij bovenstaande bronnen zijn voorgelegd in de enquête. Daarnaast zijn ook mogelijke knelpunten in de organisatie van de zorg in de enquête verwerkt. Door het toevoegen van open vragen is in de enquête de mogelijkheid gegeven om knelpunten die onvoldoende of niet in de enquête aan bod kwamen alsnog aan te geven.

Enquête onderzoek patiënten en mantelzorgers

Onder de leden van de Bijniervereniging NVACP (met primair hyperaldosteronisme) is een enquête gehouden (2015).

- Aantal deelnemers aan de enquête 43 (43 patiënten, een deel hiervan heeft ook de mantelzorger geraadpleegd).
- 18 vrouwen en 23 mannen (tweemaal geslacht niet ingevuld)
- Gemiddelde leeftijd: vrouwen 55 jaar (range 40-72 jaar), mannen 58 jaar (range 44-77 jaar)
- Duur van moment ontstaan eerste klachten tot stellen van de diagnose: gemiddeld 8 jaar (range 4 weken tot 25 jaar)
- Behandeling in universitair medisch centrum 56%, perifeer centrum 44% (hiervan zijn 5 mensen eerst in universitair medisch centrum geopereerd en nu terug in lokale ziekenhuis, bij 1 is er sprake van medebehandeling van expert uit universitair

medisch centrum)

- Oorzaak primair hyperaldosteronisme (5 maal niet ingevuld)
 - Syndroom van Conn 39.5% (n=15)
 - Eenzijdige bijnierhyperplasie 7.9% (n=3)
 - Dubbelzijdige bijnierhyperplasie 29% (n=11)
 - Ectopisch 7.9% (n=3)
 - Weet niet 15.8% (n=6)
 -

De enquête bestaat uit 39 vragen (meerkeuzevragen en open vragen). Een deel van de vragen is bedoeld als inventarisatie van knelpunten. De overige vragen zijn gesteld om meer te weten te komen over de kenmerken van de deelnemers.

Eerst volgt een tabel met de gevonden percentages voor de knelpunten die voortkomen uit de keuze vragen. De knelpunten staan op volgorde van belangrijkheid, dus van hoogste naar laagste percentages. Daarna volgt een overzicht van de knelpunten die voortkomen uit de openvragen.

Keuzevragen

De antwoorden op de keuzevragen zijn weergegeven in tabel 26.

Tabel 26: Resultaten keuzevragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q19	Ontbreken van een centrale zorgverlener	36 (40)	90%
Q22	Gebrek aan kennis over aandoening heeft tot gezondheidsproblemen geleid	25 (40)	62%
Q29	Problemen in de organisatie van de zorg	22 (40)	56%
Q12	Zorgverleners werken onvoldoende samen	20 (41)	49%
Q13	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen zorgverleners	19 (40)	48%
Q28	Er is alleen aandacht voor medische zaken	18 (41)	44%
Q10	Onvoldoende aandacht voor gevolgen van de aandoening voor partner/familieleden	17 (42)	40%
Q17	Ontbreken van een zorgplan	16 (41)	39%
Q7	Niet serieus genomen worden	14 (42)	33%
Q27	Zelfmanagement wordt onvoldoende ingezet	11 (41)	27%

Tabel 26: Resultaten keuzevragen (vervolg)

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q30	Problemen in de vervolgbehandeling	11 (41)	27%
Q34	Onvoldoende begeleiding van een verpleegkundig specialist	10 (40)	25%
Q9	Onvoldoende aandacht voor effect van het stellen van de diagnose op het leven	10 (42)	24%
Q36	Problemen met de inname van medicatie	8 (38)	21%
Q15	Onvoldoende expertise zorgverleners	8 (40)	20%
Q23	Onvoldoende voorlichting	7 (40)	17%
Q37	De apotheek geeft onvoldoende informatie over de medicatie	3 (38)	8%
Q25	Problemen in bejegening	3 (41)	7%
Q26	Problemen met vergoeding van zorgkosten en medicatie	0 (28)	0%

Open vragen

In de enquête komen ook open vragen voor. De open vragen en de reacties die daarop zijn gegeven staan hieronder weergegeven. Bij iedere vraag is het totale aantal reacties weergegeven (tussen haakjes achter iedere vraag). Achter ieder antwoord is ook te zien hoe vaak dit antwoord is gegeven.

Vervolgens is specifiek gekeken naar de antwoorden op de open vragen en is nagegaan, of antwoorden eigenlijk al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen. Bij de antwoorden die al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen staat het nummer van de vraag in rechte haken erachter. De openvragen die nieuw zijn, zijn onderstreept.

Q8 Welke problemen ervaart u/heeft u ervaren bij het onderzoek naar de klachten en verschijnselen van de aandoening en het stellen van de diagnose door zorgverleners? (36 reacties)

- Lange duur diagnostisch traject (8 van 36 reacties, 22%) [O1]
- Onvoldoende kennis over de aandoening (8 van 36 reacties, 22%) [Q22]
- Geen herkenning van de aandoening (14 van 36 reacties, 39%) [O1]
- Niet serieus worden genomen en onbegrip (5 van 36 reacties, 14%) [Q7]
- Onvoldoende informatie over uitvoering onderzoek (1 van 36 reacties, 3%) [Q23]

Q20 Wat vindt u goed of juist niet goed aan de zorg?

Goed (8 reacties):

- In een expertisecentrum kwam men snel tot de diagnose (2 van 8 reacties, 25%) [Q15]
- Hoog kennisniveau in expertisecentrum (2 van 8 reacties, 25%) [Q15]
- Goede bejegening (3 van 8 reacties, 38%) [Q25]
- Behandeling in lokaal ziekenhuis maar overleg z.n. met expert in expertisecentrum (1 van 8 reacties, 12%) [Q15]

Niet goed (16 reacties):

- Diagnostische vertraging (3 van 16 reacties, 19%) [O1]
- Lange reisafstand tot het ziekenhuis (1 van 16 reacties, 7%) [Q29]
- Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen zorgverleners (2 van 16 reacties, 12%) [Q13]
- Steeds wisselende arts op polikliniek (2 van 16 reacties, 12%) [Q29]
- Gebrek aan kennis over de aandoening (2 van 16 reacties, 12%) [Q22]
- Gebrek aan een centrale zorgverlener (1 van 16 reacties, 7%) [Q19]
- Onvoldoende voorlichting (3 van 16 reacties, 19%) [Q23]
- Gebrek aan nazorg na de diagnose en behandeling (2 van 16 reacties, 12%) [O2]

Q21 Welke problemen ervaart u bij de behandeling van primair hyperaldosteronisme?

(20 reacties)

- Bijwerkingen van de medicatie (10 van 20 reacties, 50%) [Q36]
- Problemen van functioneren bijnier na de operatie (1 van 20 reacties, 5%) [Q30]
- Resterende klachten ondanks behandeling (9 van 20 reacties, 45%)

Q31 Ervaart u nog klachten ondanks behandeling, indien ja, welke klachten ervaart u?

(41 reacties)

- Hoge bloeddruk (5 van 41 reacties, 12%) [O3]
- Moeheid (13 van 41 reacties, 32%) [O3]
- Pijn in spieren en gewrichten (12 van 41 reacties, 29%) [O3]
- Verminderd libido (2 van 41 reacties, 5%) [O3]
- Concentratie en geheugenproblemen (5 van 41 reacties, 12%) [O3]
- Slaapproblemen (1 van 41 reacties, 2.5%) [O3]
- Gynaecomastie (1 van 41 reacties, 2.5%) [O3]
- Sombereheid (2 van 41 reacties, 5%) [O3]

Q32 Wat zijn uw wensen als zorggebruiker? Wat moet er aan de zorg voor mensen met primair hyperaldosteronisme verbeteren? (29 reacties)

- Snellere diagnosestelling (8 van 29 reacties, 28%) [O1]
- Oplossing voor de bijwerkingen van de medicatie (2 van 29 reacties, 7%) [Q36]

- Meer bekendheid en kennis over de aandoening (6 van 29 reacties, 21%) [Q22]
- Meer begrip en serieus genomen worden (6 van 29 reacties, 21%) [Q7]
- Meer voorlichting (4 van 29 reacties, 13%) [Q23]
- Meer nazorg na een operatie (3 van 29 reacties, 10%) [O2]

Q33 Welke problemen ervaart u in het dagelijks leven, bijvoorbeeld op het gebied van school, werk of vrijetijdsbesteding? (13 reacties)

- Aangepast werk of geen werk (7 van 13 reacties, 54%) [Q28]
- Niet of minder goed kunnen sporten (4 van 13 reacties, 31%) [Q28]
- Minder sociale contacten of sociale armoede (2 van 13 reacties, 15%) [Q28]

Q35 Welke klachten of problemen geven voor u een vermindering van uw kwaliteit van leven? (29 reacties)

- Moeheid (13 van 29 reacties, 45%) [O3]
- Geheugen- en concentratieproblemen (5 van 29 reacties, 17%) [O3]
- Stemningsproblemen (4 van 29 reacties, 14%) [O3]
- Gynaecomastie, 1 van 29 reacties, 3,5%) [O3]
- Pijn in spieren en gewrichten en daardoor niet kunnen sporten (5 van 29 reacties, 17%) [O3]
- Bijwerkingen van medicatie (1 van 29 reacties, 3,5%) [Q36]

Combineren van keuzevragen en open vragen

Vervolgens zijn de openvragen die nog niet aan bod waren gekomen bij de keuzevragen met de hoogste percentages bij de meerkeuze vragen toegevoegd aan de tabel voor de uitkomsten van de meerkeuzevragen. Dat zijn de open vragen:

O1: Lange duur diagnostisch traject (22 van 36 reacties, 61%)

O2: Gebrek aan nazorg na de diagnose en behandeling (2 van 16 reacties, 12%)

O3: Resterende klachten ondanks behandeling (9 van 20 reacties, 45%)

In tabel 27 staan de resultaten van de meerkeuze- en de openvragen samen.

Tabel 27: Combineren van meerkeuzevragen en open vragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q19	Ontbreken van een centrale zorgverlener	36 (40)	90%
Q22	Gebrek aan kennis aandoening heeft tot gezondheidsproblemen geleid	25 (40)	62%
O1	Diagnostische vertraging	22 (36)	61%

Tabel 27: Combineren van meerkeuzevragen en open vragen (vervolg)

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q29	Problemen in de organisatie van de zorg	22 (40)	56%
Q12	Zorgverleners werken onvoldoende samen	20 (41)	49%
Q13	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen zorgverleners	19 (40)	48%
O3	Resterende klachten ondanks behandeling	9 (20)	45%
Q28	Er is alleen aandacht voor medische zaken	18 (41)	44%
Q10	Onvoldoende aandacht voor gevolgen van de aandoening voor partner/familieleden	17 (42)	40%
Q17	Ontbreken van een zorgplan	16 (41)	39%
Q7	Niet serieus genomen worden	14 (42)	33%
Q27	Zelfmanagement wordt onvoldoende ingezet	11 (41)	27%
Q30	Problemen in de vervolgbehandeling	11 (41)	27%
Q34	Onvoldoende begeleiding van een verpleegkundig specialist	10 (40)	25%
Q9	Onvoldoende aandacht voor effect van het stellen van de diagnose op het leven	10 (42)	24%
Q36	Problemen met de inname van medicatie	8 (38)	21%
Q15	Onvoldoende expertise zorgverleners	8 (40)	20%
O2	Gebrek aan nazorg na operatie	2 (16)	12%
Q23	Onvoldoende voorlichting	7 (40)	17%
Q37	De apotheek geeft onvoldoende informatie over de medicatie	3 (38)	8%
Q25	Problemen in bejegening	3 (41)	7%
Q26	Problemen met vergoeding van zorgkosten en medicatie	0 (28)	0%

Diepte interviews met de experts op het gebied van primair hyperaldosteronisme

Voor de inventarisatie van de knelpunten uit het oogpunt van de zorgverlener zijn diepte-interviews gehouden. Er is gekozen om twee experts (internist-endocrinoloog) te laten

deelnemen die veel mensen met primair hyperaldosteronisme behandelen en betrokken zijn bij wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Daarnaast worden ze regelmatig door andere zorgverleners geconsulteerd. Tijdens de interviews is gevraagd naar de knelpunten die door de zorgverlener worden ervaren. Daarna is ook de lijst van mogelijke knelpunten die uit het literatuuronderzoek en vanuit de richtlijn naar voren kwam voorgelegd. Daarna is een lijst van knelpunten ontstaan. Na beoordeling door de twee geïnterviewde zorgverleners is zo een toplist van knelpunten ontstaan. Uit het interview kwamen niet alleen knelpunten maar ook voorstel voor aanbevelingen voor verbetering van de zorg voor mensen met primair hyperaldosteronisme naar voren. Deze aanbevelingen zijn los van de knelpunten beschreven bij het onderdeel literatuuronderzoek.

Uitwerking diepte-interview Prof. J.W.M. Lenders en Dr. J. Deinum, Radboud Universitair Medisch Centrum,

1. Diagnostiek en behandeling hypertensie in de 1^e lijn: diagnostische vertraging

- Definitie van hypertensie (NHG): RR >140/90 mmHg (gemeten bij verschillende gestandaardiseerde metingen), ECHTER bij mensen >60 jaar wordt gesteld dat systolische bloeddruk tot 160 mmHg acceptabel is
- Work up van hypertensie: in NHG wordt geadviseerd onderzoek te doen naar de oorzaak van hypertensie o.b.v. anamnese, lichamelijk onderzoek en K, creat, urine eiwit
- Er wordt medicamenteus behandeld indien het 10 jaars risico op hart –en vaatziekten >20% is, indien RR >180/100 mmHg is, bij mensen met diabetes mellitus, hart-en vaatziekten, familiale hypercholesterolemie of een positieve familieanamnese voor hypertensie
- Behandeling stapsgewijs, eerst maximale dosering, vervolgens toevoegen van ander antihypertensivum;
- Doorverwijzing: bij verdenking op secundaire hypertensie, bij hypertensie die onvoldoende reageert op medicatie (exacte definitie?)

N.B. NHG standaard hypertensie:

- Indien bij de eerste meting onder standaardomstandigheden een systolische bloeddrukwaarde tussen 140 en 180 mmHg of een diastolische bloeddrukwaarde tussen 90 en 100 mmHg wordt vastgesteld, zijn vijf vervolgconsulten in de loop van drie tot zes maanden nodig om met voldoende zekerheid de diagnose verhoogde bloeddruk te kunnen stellen. Bij een eerste meting van ten minste 180 mmHg systolisch of 100 mmHg diastolisch, kan met drie vervolgconsulten worden volstaan.
- Nadat de bloeddruk tijdens drie of vijf vervolgconsulten zes- of tienmaal is bepaald, wordt het gemiddelde berekend.
- Bij een gemiddelde bloeddrukwaarde van ten minste 140 mmHg systolisch of 90 mmHg diastolisch stelt de huisarts de diagnose 'hypertensie'. Bij personen ouder dan 60 jaar zonder een hart- of vaatziekte, diabetes mellitus of familiale

hypercholesterolemie, is een systolische bloeddruk tot 160 mmHg acceptabel.

- Na het diagnosticeren van hypertensie is nader onderzoek aangewezen om te bepalen of volstaan kan worden met voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen of dat medicamenteuze behandeling of verwijzing voor nader onderzoek naar de tweede lijn noodzakelijk is.
- Nader onderzoek is erop gericht andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten in kaart te brengen, eventuele nog onbekende hart- en vaatziekten vast te stellen en *secundair verhoogde bloeddruk* zo veel mogelijk uit te sluiten. Al deze factoren zijn van belang voor de keuze van de therapie.
- Anamnese: andere risicofactoren (roken, familieanamnese, klachten van of voorgeschiedenis met hart- en vaatziekten, nieraandoeningen, alcohol, drop, oestrogenen, corticosteroiden, NSAIDs, lichamelijke inactiviteit)
- Aanvullend onderzoek: glucose, totaal cholesterol en HDL, kalium, creatinine, urine op eiwit
- Bij het vermoeden van secundaire hypertensie wordt de patiënt verwezen voor nader specialistisch onderzoek
- Bij patiënten met een hart- of vaatziekte, diabetes mellitus of familiale hypercholesterolemie en hypertensie is het risico zo hoog dat altijd medicamenteuze therapie geïndiceerd is. Dat is ook het geval bij patiënten zonder deze risicofactoren maar met een systolische druk van ten minste 180 mmHg of een diastolische druk van ten minste 100 mmHg.
- Bij patiënten zonder hart- of vaatziekte en met een systolische druk van 140 tot 180 mmHg (160 tot 180 mmHg bij gezonde zestigplussers) is alleen medicamenteuze therapie aangewezen als het 10 jaars risico op hart- en vaatziekten 20% of hoger is.
- Begonnen wordt met één medicament, waarvan de dosering stapsgewijs wordt verhoogd. Indien de streefwaarde met het eerste middel niet wordt gehaald, wordt een tweede en eventueel een derde medicament aan het middel van eerste keus toegevoegd. Worden ondanks gecombineerd gebruik van drie soorten antihypertensiva in maximale dosering de streefwaarden niet gehaald, dan kan worden volstaan met een daling van 10 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch.
- Verwijzing naar internist
 - bij hypertensie bij personen jonger dan 35 jaar;
 - bij het vermoeden van secundaire hypertensie, zoals hypertensie ten gevolge van nierfunctiestoornissen;
 - bij een verhoogde bloeddruk *die onvoldoende reageert op medicatie*;
 - bij hypertensie die geleid heeft tot nierschade, hetgeen blijkt uit een sterk verhoogd creatinine of proteïnurie

2. Onvoldoende ervaring met de interpretatie van de aldosteron renine ratio

- Verschil in ervaring t.g.v. zeldzame presentatie van de aandoening bij algemeen internist (-endocrinoloog)
- Onvoldoende interpretatie leidt tot misdiagnose en/of diagnostische vertraging

3. Gebrek aan harmonisatie van de bepaling van aldosteron, renine en renine activiteit in Nederland

- Uniformiteit in protocol, assay methode (LC-MS/MS), cutoff waarden

4. Wijze van uitvoering van de aldosteron renine ratio

- Goede voorbereiding (normale zout intake, normaal kalium, nagaan en zo mogelijk aanpassen van medicatie)
- Technische uitvoering (in de ochtend, 2 uur na opstaan, na 5-15 min zitten)
- Kwaliteitscontrole en accreditatie

5. Gebrek aan harmonisatie bij uitvoering CT-scan

- Protocol van de bijnierscan: slechte kwaliteit beelden, onvoldoende mogelijkheid eventuele afwijkingen te diagnosticeren
- Gebrek aan gestandaardiseerd verslag van de bijnierscan

6. Gebrek aan harmonisatie van de AVS

- AVS moet in een gespecialiseerd centrum worden verricht waarbij gebruik gemaakt wordt van een gestandaardiseerd protocol

7. Uitvoering/chirurgische behandeling bij primair hyperaldosteronisme

- Moet in een gespecialiseerd centrum uitgevoerd worden
- Moet door een ervaren chirurg uitgevoerd worden

8. Behandeling van speciale vormen van primair hyperaldosteronisme (o.a. GRA)

- Gezien de zeldzaamheid en gebrek aan expertise moeten deze vormen in een expertisecentrum worden behandeld en vervolgd

9. Gebrek aan goede follow up na chirurgische behandeling primair hyperaldosteronisme

- Definitie van uitkomst (is er voordeel geweest van uitvoering van de operatie)
- Goede respons: normale bloeddruk (<140/90 mmHg, normaal kalium)
- Verbetering na ingreep
- Geen respons/falen van behandeling
- Controle 6-12 maanden na de ingreep
- Goede documentatie van de respons: 24-uurs bloeddrukmeting, kalium, aldosteron renine ratio, confirmatietest
- Nagaan van de effecten op de klachten en verschijnselen (cognitieve problemen, kwaliteit van leven)

10. Behandeling van primair hyperaldosteronisme bij kinderen en zwangeren dient in een expertisecentrum te worden behandeld

- Gezien de zeldzaamheid en gebrek aan expertise moeten deze vormen in een expertisecentrum worden behandeld en vervolgd

Prioriteren van knelpunten zorgverleners

Iedere expert heeft een top 10 van knelpunten opgesteld. Om tot één gemeenschappelijke top 10 te komen, heeft ieder knelpunt een totaal score gekregen. Deze score werd opgebouwd uit punten o.b.v. de plaats van het knelpunt, of afwezigheid, in de top 10 lijsten.

Als een knelpunt op plaats 1 kwam, werden 10 punten toegekend, op plek 2 werden 9 punten toegekend en zo verder. Op deze manier werden de punten voor ieder knelpunt bij elkaar opgeteld. Zo ontstond de top 10 van knelpunten van de zorgverleners.

Overzicht top 10 knelpunten Prof J. Lenders

1. Wijze van uitvoering van de aldosteron/renine ratio
2. Onvoldoende ervaring met de interpretatie van de aldosteron/renine ratio
3. Diagnostische vertraging
4. Gebrek aan een landelijk gestandaardiseerd protocol voor de uitvoering CT-scan of MRI
5. Gebrek aan goede follow up na chirurgische behandeling van een aldosteron-producerend adenoom.
6. Gebrek aan harmonisatie van de AVS
7. Behandeling van primair hyperaldosteronisme bij kinderen en zwangeren dient in een expertisecentrum uitgevoerd te worden
8. Chirurgische behandeling bij primair hyperaldosteronisme o.b.v. een adenoom
9. Behandeling van speciale vormen van primair hyperaldosteronisme (o.a. GRA)
10. Gebrek aan harmonisatie van de bepaling van aldosteron, renine en renine activiteit in Nederland

Overzicht topt 10 knelpunten Dr. J. Deinum

1. Diagnostische vertraging
2. Interpretatie van de aldosteron renine ratio
3. Gebrek aan harmonisatie van de bepaling van aldosteron, renine en renine activiteit in Nederland
4. Wijze van uitvoering van de aldosteron renine ratio
5. Gebrek aan harmonisatie bij uitvoering CT-scan
6. Gebrek aan harmonisatie van de AVS
7. Uitvoering/chirurgische behandeling bij primair hyperaldosteronisme
8. Behandeling van speciale vormen van primair hyperaldosteronisme (o.a. GRA)
9. Gebrek aan goede follow up na chirurgische behandeling primair hyperaldosteronisme
10. Behandeling van primair hyperaldosteronisme bij kinderen en zwangeren dient in een expertisecentrum te worden behandeld

Tabel 28: Samenvoegen van knelpunten door berekenen prioriteringsscore

Knelpunt	Punten	Ranking
Diagnostische vertraging	18 (8+10)	1
Onvoldoende ervaring met interpretatie aldosteron renine ratio	18 (9+9)	2
Gebrek aan harmonisatie aldosteron, renine en renine activiteit in Nederland	9 (1+8)	6
Wijze van uitvoering van de aldosteron/renine ratio bepaling	17 (10+7)	3
Gebrek aan harmonisatie uitvoering beeldvorming	13 (7+6)	4
Gebrek aan harmonisatie avs	10 (5+5)	5
Uitvoering/chirurgische behandeling	7 (3+4)	8
Behandeling van speciale vormen	5 (2+3)	10
Gebrek aan goede follow up na chirurgische behandeling	8 (6+2)	7
Behandeling bij kinderen en zwangeren	5 (4+1)	9

Analyse: Komen tot een eerste shortlist

De eerste shortlist van de knelpunten van de zorgverlener en zorgvrager is op de volgende manier tot stand gekomen.

De top 10 van knelpunten van de zorgvrager zijn als uitgangspunt genomen voor de shortlist. Daarna is de lijst van zorgverleners en zorgvragers met elkaar vergeleken

(overlap van zorgverleners en zorgvragers is eruit gehaald). De eerst volgende 5 knelpunten van de zorgverleners die nog niet voorkwamen in de top 10 van de zorgvragers zijn toegevoegd aan de top 10 van de zorgvragers. Zo is een lijst van 15 knelpunten ontstaan. Deze lijst is weergegeven in tabel 29.

Tabel 29: Shortlist top 15 knelpunten zorgvrager en zorgverlener

Q19	Ontbreken van een centrale zorgverlener
Q22	Gebrek aan kennis aandoening heeft tot gezondheidsproblemen geleid
O1	Diagnostische vertraging
Q29	Problemen in de organisatie van de zorg
Q12	Zorgverleners werken onvoldoende samen
Q13	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen zorgverleners
O3	Resterende klachten ondanks behandeling
Q28	Er is alleen aandacht voor medische zaken
Q10	Onvoldoende aandacht voor gevolgen van de aandoening voor partner/familieleden
Q17	Ontbreken van een zorgplan
Z1	Onvoldoende ervaring met interpretatie aldosteron renine ratio
Z2	Wijze van uitvoering van de aldosteron/renine ratio bepaling
Z3	Gebrek aan harmonisatie uitvoering beeldvorming
Z4	Gebrek aan harmonisatie avs
Z5	Gebrek aan harmonisatie aldosteron, renine en renine activiteit in Nederland

Uitwerking knelpuntenanalyse feochromocytoom

In dit hoofdstuk wordt de knelpuntenanalyse van feochromocytoom beschreven.

Stap 1: Onderwerpskeuze

Feochromocytoom

Stap 2: In kaart brengen van het onderwerp

Definitie

- Feochromocytoom: een tumor die ontstaat in adrenomedullaire chroomaffiene cellen die meestal een of meerdere catecholamines produceert (epinefrine, norepinefrine, dopamine)
- Paraganglioom: een tumor die ontstaat in
 - extra-adrenale chroomaffine cellen van sympatische paravertebrale ganglia in thorax, abdomen of bekken (m.n. rond de a. mesenterica inferior, bifurcatie van de aorta)
 - parasympatische ganglia langs de glossopharyngeale en vagale zenuwen in de nek en bij de schedelbasis (produceren meestal geen hormonen)
 - ▶ glomus jugulare (23%), glomus tympanicum (6%), glomus vagale (13%), glomus caroticum (60%)

Maligne PPGL: chroomaffiene weefsel op plaatsen waar geen paraganglioomweefsel voorkomt (meestal lymfklieren botten, lever, longen)

Oorzaak

24-35% van de mensen met PPGL hebben een (germline) mutatie die aanleiding geeft tot de ontwikkeling van PPGL. Bij kinderen is dit percentage > 40%.

Sporadisch PPGL

- Presentatie op 40-50 jarige leeftijd
- 90% adrenaal
- 10% bilateraal
- 10% extra-adrenaal
- 10% maligne

Hereditair PPGL

- klinische presentatie op jongere leeftijd (<40 jaar), multifocale ziekte
- SDHD (>50%), SDHB (20-35%), SDHC (15%)

Tabel 30: Verschillende aandoeningen waarbij PPGL kan ontstaan

Aandoening	Fenotype	Andere uitingen
MEN2a (RET)	EPI of EPI en NE	MTC, primaire hyperparathyreoïdie, cutane lichen amyloïdose
MEN2b (RET)	EPI of EPI en NE	Marfanoïde habitus skelet deformiteiten, laxiteit gewrichten, M. Hirschsprung
VHL	NE of NE en DA	Hemangioblastomen, niercysten, heldercellig niercelcarcinoom, neuro-endocriene tumoren pancreas, sereuze cyste-adenomen, tumoren bidden oor, papillaire cyste-adenomen van epididymis
NF1	EPI of EPI en NE	Neurofibromen, café au lait spots, wratten/sproeten axillaire en inguinale regio, hamartomen iris, botafwijkingen, gliomen CZS, macrocefalie, cognitieve defecten
SDHB	NE of DA of NE en DA of niet producerend	Hypofysetumoren, niercelcarcinoom, GIST
SDHD	NE of DA of NE en DA of niet producerend	Hypofysetumoren, niercelcarcinoom, GIST
SDHC	NE of niet functionerend	GIST
SDHA	?	Hypofysetumoren, GIST
SDHAF2	?	-
TMEM127	EPI?	-
MAX	NE en EPI	-
H-RAS	NE of EPI	-
EPAS1	?	Polycythemia

EPI: epinefrine, NE: norepinefrine, DA: dopamine

Cluster 1 (genen geassocieerd met hypoxie respons): VHL, SDHx, EPAS1, PHD2, FH

Cluster 2 (activatie van kinase signaling en eiwit translatie): RET, NF1, TMEM127, MAX

Gevolgen

De klinische presentatie kan sterk variëren per individu. De meeste tumoren produceren catecholamines. Dit kan aanleiding geven tot klachten en verschijnselen. Er kan een hypertensieve crisis ontstaan, bijvoorbeeld uitgelokt door een procedure, ingreep of bepaalde medicijnen. Met als gevolg cardiovasculaire complicaties, CVA, hypertensieve encefalopathie, aritmieën, cardiomyopathie, hartfalen, pulmonair oedeem of overlijden.

Soms bestaat er orthostatische hypotensie op een achtergrond van paroxysmale of refractaire hypertensie. Er moet worden gedacht aan een PPGL bij:

- Aanvalsgewijze hoofdpijn, palpaties, transpireren, angstaanval met hypertensie
- Hypertensieve crisis ontstaan bij procedure, ingreep, medicatie
- Diabetes mellitus op jonge leeftijd met hypertensie

De tumoren kunnen door de grootte van de tumor en ingroei of druk op omliggende weefsels klachten veroorzaken. Soms wordt de aandoening per toeval gevonden tijdens beeldvormende diagnostiek zonder dat er klachten zijn. De grootte van de tumor is geassocieerd met het klinisch beeld

Daarnaast bestaat er ook een hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

- 14 maal hoger risico op cardiovasculaire events (t.o.v. mensen met alleen hypertensie)
- Catecholamines hebben effect op:
 - Vasoconstrictie
 - Atherosclerose
 - Dysfunctie door intracellulaire calcium overload in cardiomyocyten
 - Coronaire spasmen
 - Aritmieën
 - Stimulatie van plaatjesaggregatie
 - Linker ventrikel hypertrofie
 - Endotheel dysfunctie
 - Myocardiale fibrose
- Diabetes mellitus: catecholamines stimuleren beta-adrenoceptor gemedieerde gluconeogenese en glycogenolyse EN alfa-adrenoreceptor gemedieerde inhibitie van insuline secretie.

Sommige PPGL's zijn in potentie maligne (10-15% van feochromocytomen en 20-50% van paragangliomen).

Factoren die de kans op maligniteit verhogen/geassocieerd zijn:

- grootte (feochromocytoom >5 cm)
- PPGL met een SDHB mutatie
- Tumor necrose
- KI-67 index >4%
- Afwezigheid van PS100
- Extra-adrenale locatie (kans 2.1-4.9 maal hoger, hoofd-hals 10%, mediastinaal 60%)

Tabel 31: Klachten en verschijnselen van PPGL

Hormonale productie	Door lokale druk, infiltratie
Hoofdpijn (60-90%)	Verminderd gehoor
Transpireren (55-75%)	Tinnitus
Flushing (10-20%)	Heesheid
Palpitaties (50-70%) en tachycardie	Dysfagie
Hypertensie (50-60%)	Uitval hersenzenuw
Paroxysmale hypertensie (30%)	
Orthostatische hypotensie (10-50%)	
Bleekheid (40-45%)	Abdominale pijn
Angst/paniek (20-40%)	Obstipatie
Koorts	Thoracale pijn
Misselijkheid (20-40%) en braken	Hoesten
Gewichtsverlies (20-40%)	
Moeheid (25-40%)	
Hyperglykemie (40%)	
Lactaat acidose	

Epidemiologie

Ongeveer 80-85% van de chromaffine cel tumoren zijn feochromocytomen, 15-20% zijn paragangliomen.

De incidentie van een feochromocytoom wordt geschat op 2-8 per miljoen personen per jaar. Dat komt in Nederland neer op 34-136 mensen per jaar met feochromocytoom. De incidentie van hoofd-hals, abdominale of bekken PPGL's is 0,5 per miljoen per jaar.

- Bij volwassenen met hypertensie: prevalentie van 0.2-0.6%
- Bij kinderen met hypertensie: prevalentie 1.7%
- Voorkomen van tumoren bij autopsie: 0.05-0.1%
- Bij incidentaloom van de bijnier: 5%
- Bij individuen met een germline mutatie in genen betrokken bij het ontstaan van PPGL: 50%
- Maligne PPGL: 10-17%
- Gemetastaseerde ziekte bij mensen met SDHB mutatie bij 40%
- Hogere incidentie bij mensen die blootgesteld worden aan chronische hypoxie

Overzicht richtlijnen, recente literatuur

- Lenders J. et al; Pheochromocytoma; Lancet 2005 366: 665-675
- Lenders J.; Pheochromocytoma – update on disease management; Ther Adv Endocrinol Metab 2012 3(1): 11-26
- Pappachan J.M. et al; Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians; Curr Hypertens Rep 2014 16: 442
- Lenders J.W.M. et al; Biochemical diagnosis of pheochromocytoma; JAMA 2002 287(11): 1427-1433
- Conzo G. et al; Current concepts of pheochromocytoma; Int J Surg 2014 12:469-474
- Lefebvre M., Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update; Curr Oncol 2014 21(1): e8-e17
- Taieb D. et al; Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas; Endocrine Rev 2014 35(5): 795-819
- Chen H. et al; The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma and medullary thyroid cancer; Pancreas 2010 39(6): 775-783
- Eisenhofer G. et al; Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification; Endocr Pathol 2012 23:4-14
- Mannelli M. et al; Subclinical phaeochromocytoma; Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012 26(4): 507-515
- Martucci V.L.; Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment; Curr Probl Cancer 2014 38(1): 7-41
- Hodin R. et al; Diagnosis and management of pheochromocytoma; Cur Pro Surg 2014 51: 151-187
- Ballav C. et al; Mini review: Pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome; Endocrine 2012 42: 69-73
- Baysal B.E. et al; Genetics and mechanism of pheochromocytoma-paraganglioma syndromes characterized by germline SDHB and SDHD mutations; 2015 ERC-15-0226
- Rao J.U. et al; Genotype-Specific Differences in the tumor Metabolite profile of Pheochromocytoma and Paraganglioma using untargeted and targeted Metabolomics; JCEM 2015 100(2): E214-E222
- Lefebvre M. et al; Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update; Cur Oncology 2014 21(1): e8
- King S. et al; Familial pheochromocytomas and Paragangliomas; Mol Cell Endocrinol. 2014 386(0): 92-100
- Brito J.P. et al; Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review; Clin Endocrinol 2015 82: 338-345
- Martins R. et al; Paragangliomas/ Pheochromocytomas: Clinically oriented genetic testing; International journal of endocrinology volume 2014, ID 794187
- Fishbein L. et al; Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why

- all patients should be offered genetic testing; *Ann Surg Oncol*.2013 May; 20(5): 1444-1450
- Kantorovich V. et al; SDH-related Pheochromocytoma and paraganglioma; *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 24(3): 415-424
 - Papathomas T.G. et al; SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a multinational study of the European Network for the study of Adrenal Tumors; *Modern pathology* 2015 28: 807-821
 - Mazza A. et al; anti- hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features; *Endocrine* 2014 45: 469-478
 - Niemeijer N.D. et al; Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta- analysis; *Clin Endocrinol* 2014 81, 642-651
 - Deutschbein T. et al; treatment of malignant phaeochromocytoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine: own experience and overview of the contemporary literature; *Clin Endocrinol* 2015 82: 84-90
 - Schreinemakers J.M.J. et al; Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy is safe and effective; *British J surgery* 2010; 97: 1667-1672
 - Fishbein L. et al; External beam Radiation therapy (ebrt) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and neck paraganglioma: combination with ¹³¹I-MIBG; *Horm metab Res*.2012 44(5): 405-410
 - Goers T.A. et al; Outcomes of resection of extra- adrenal pheochromocytomas/ paragangliomas in the laparoscopic era: a comparison with adrenal pheochromocytoma; *Surg endosc* 2013 27: 428-433
 - Ayala-Ramirez M. et al; treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas; *JCEM* 2012 97(11): 4040-4050
 - Ilias I. et al; A probabilistic assessment of the diagnosis of paraganglioma/ pheochromocytoma based on clinical criteria and biochemical/imaging findings; *Hell J Nucl Med* 2015 18(1): 63-65
 - Garrahy A. et al; A review of the management of positive biochemical screening for pheochromocytoma and paraganglioma: a salutary tale; *Int J Clin Pract* 2015 69(7): 802-809
 - Carr J.C. et al; Discriminating pheochromocytomas from other adrenal lesions: the dilemma of elevated catecholamines; *Am Surg Oncol* 2013 20(12): 3855-3861
 - Pamporaki C. et al; Seasonal variation in plasma free normetanephrine concentrations: implications for biochemical diagnosis of pheochromocytoma; *Eur J Endocrinol* 2014 170: 349-357
 - Barron J.; Phaeochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis; *J Clin Pathol* 2010 63: 669-674
 - Berkel van A. et al; Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma;

- Eur J Endocrinol 2014 170: R109-R119
- Eisenhofer G. et al; Measurements of plasma methoxytyramine, normetanefrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma; Clin Chem 2011 57(3): 411-420
 - Därr R. et al; Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions; Clin Endocrinol 2014 80: 478-486
 - Eisenhofer G. et al; Rapid circulatory clearances and half-lives of plasma free metanephrines; Clin Endocrinol 2012 77: 484-487
 - Eisenhofer G. et al; Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results; JCEM 2003 88: 2656-2666
 - Stolk R.F. et al; Is the Excess Cardiovascular morbidity in Pheochromocytoma related to blood pressure or to Catecholamines?; J Clin Endocrinol Metab, March 2013, 98(3):1100-1106
 - Galetta F. et al; Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: A mini- review; Biomedicine & Pharmacotherapy 64 (2010) 505-509
 - Prejbisz A. et al; Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma; Journal of Hypertension 2011, 29:2049-2060
 - Wing L.A. et al; Paraganglioma in pregnancy: a case series and review of the literature; JCEM 2015
 - Biggar M.A. et al; Systematic review of phaeochromocytoma in pregnancy; British J Surg 2013 100: 182-190
 - Castinetti F. et al; Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma; Society of endocrinology 2015
 - Brito J. et al; The incremental benefit of functional imaging in pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review; Endocrine 2015
 - Leung K. et al; Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging; Genitourinary Imaging 2012 200: 370-378
 - Rufini V. et al; Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review; Q J Nucl Med Imaging 2013 57: 122-133
 - Taïeb D. et al; EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma; Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 39: 1977-1995
 - Lentschener C. et al; Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal?; Eur J Endocrinol 165, 365-373
 - Fishbein L. et al; Pheochromocytoma/paraganglioma: review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma; J Clin hypertension 2013 15(6): 428-434
 - Choat H. et al; SDHB-associated Paraganglioma in a pediatric patient and literature review on hereditary pheochromocytoma-paraganglioma syndromes; Case reports in Endocrinology 2014

- Waguespack S.G. et al; A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma; JCEM 2010 95(5): 2023-2037
- Hulsteijn L.T. van et al; I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta- analysis; Clin Endocrinol 2014 80: 487-501
- Livingstone M. et al; Hemodynamic stability during pheochromocytoma resection: lessons learned over the last two decades; Ann Surg Oncol 2015
- Barrett C. et al; risk of catecholaminergic crisis following glucocorticoid administration in patients with an adrenal mass: a literature review; Clin Endocrinol 2015
- Mohammed A.A. et al; Target therapy in metastatic pheochromocytoma: current perspectives and controversies; Oncol Rev 2014 8: 249-249
- Lowery A.J. et al; Molecular and therapeutic advances in the diagnoses and management of malignant Pheochromocytomas and paragangliomas; Oncologist 2013 18:391-407
- Baudin E. et al; Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma; Eur J Endocrinol 2014 171, r111-r122
- Andersen K.F. et al; Malignant pheochromocytomas and paragangliomas- the importance of a multidisciplinary approach; Cancer treatment reviews 2011 37: 111-119
- Sue M. et al; Lack of utility of SDHB mutation testing in adrenergic metastatic phaeochromocytoma; Eur J Endocrinol 2015 172(2): 89-95
- Harari A. et al; Malignant pheochromocytoma: a review; Am J Sur 2011 201: 700-708
- Ayala-Ramirez M. et al; Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: Primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators; JCEM 2011 96(3):717-725

Stap 3: Inventarisatie van knelpunten

De knelpuntanalyse is in 2015 uitgevoerd door onderzoek en bestudering van verschillende (informatie)bronnen en perspectieven van zorggebruikers en zorgverleners.

Onderdelen:

1. Literatuuronderzoek en verzameling richtlijncommentaren uit het veld
2. Digitaal discussieforum (www.NVACP.nl)

Vervolgens zijn deze bronnen gebruikt voor het maken van een enquête onder zorgvragers en een diepte-interview met zorgverleners.

1. Literatuuronderzoek en verzameling richtlijncommentaren uit het veld

Clinical Practice Guideline

Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

J Clin Endocrinol Metab 2014 99(6): 1915-1942

Diagnostiek

Wanneer testen (zie tabel 32).

Tabel 32: Redenen om onderzoek te doen naar PPGL

Klachten en verschijnselen passend bij een PPGL

Klachten en verschijnselen passend bij PPGL die ontstaan na gebruik van specifieke medicatie, voedingsproducten

Incidentaloos van de bijnier

Hereditaire predispositie

Verschijnselen passend bij een syndroom waarbij PPGL kan ontstaan

PPGL in de medische voorgeschiedenis

- Biochemisch testen: plasma vrije metanefrines *of* sparring 24 uren urine op metanefrines
 - Metanefrines worden in adrenomedullaire chromaffine cellen geproduceerd m.b.v. catecholamine O-methyltransferase. DUS specifieke markers van chromaffine tumoren. Worden continu geproduceerd in de tumor, onafhankelijk van catecholamine afgifte die laag en episodisch kan zijn.
 - Plasma metanefrines vs. 24 uren metanefrines: geen head-to-head vergelijkende studies, onvoldoende bewijs dat plasma metanefrines superieur zijn
 - Plasma metanefrines
 - ▶ Sensitiviteit: 89.5-100%
 - ▶ Specificiteit: 79.4-97.6%
 - 24 uren urine metanefrines
 - ▶ Sensitiviteit: 85.7-97.1%
 - ▶ Specificiteit: 68.6-95.1%

Aanpassing richtlijn 1:

Bij verdenking op feochromocytoom kan gekozen worden voor plasma metanefrines OF bepaling van 24-uren urine op metanefrines. Er is geen bewijs dat plasma metanefrines superieur zijn.

- Uitvoering van de test
 - Liggend (30 minuten liggen)
 - Snelle circulatoire klaring van metaboliëten, sterke invloed van sympathische activatie bij zitten (stimulatie afgifte norepinefrine en normetanefrine)
 - Zittende positie: 2.8 keer toename van fout-positieve resultaten
 - Specifieke referentiewaarden voor liggen en zitten zijn noodzakelijk
 - Echter altijd liggend prikken / hogere kosten: eerst zittend prikken, indien te hoog, dan liggend herhalen
 - Juiste referentiewaarden
 - Eigen referentiewaarden voor liggend, zittend, leeftijd
 - Oudere leeftijd: hogere plasma normetanefrines
- Analyse methode:
 - Hogere diagnostische waarde LC-MS/MS en ECD i.v.m. immunoassay
 - Bepaling upgraden of monster opsturen naar gespecialiseerd laboratorium
- Cave fout-positieve uitslagen
 - Voorkomen 19-21%
 - Seizoen verschil: meer fout-positieven in de winter (m.n. van normetanefrines): zorgen voor goede voorbereiding, warme extremiteit
 - Suggestief voor PPGL
 - Zowel stijging normetanefrines als metanefrines
 - >3 maal verhoogd
 - 25% borderline verhoogde waarden
 - Afname condities (zittend gemeten)
 - Laboratorium fout
 - Ernstige ziekte
 - Beïnvloeding medicatie

Tabel 33: Medicatie die invloed heeft op de bepaling van metanefrines en normetanefrines

	Plasma		Urine	
	Normetanefrines	Metanefrines	Normetanefrines	Metanefrines
Acetaminophen	++	-	++	-
Labetalol	-	-	++	++
Sotalol	-	-	++	++
Alfa-methyldopa	++	-	++	-
Tricyclische antidepressiva	++	-	++	-
Buspiron	-	++	-	++

Tabel 33: Medicatie die invloed heeft op de bepaling van metanefrines en normetanefrines (vervolg)

Phenoxybenzamine	++	-	++	-
MAO-remmers	++	++	++	++
Sympathomimetica	+	+	+	+
Cocaïne	++	+	++	+
Sulfasalazine	++	-	++	-
Levodopa	+	+	++	+

- ▶ Dieet aanpassing bij plasma metanefrines alleen noodzakelijk bij meten van vrije 3-methoxytyramine in plasma of urine
- Clonidine suppressie test
 - ▶ Clonidine inhibeert normaal gesproken de neuronale norepinefrine afgifte
 - ▶ Meten plasma normetanefrine: hogere diagnostische waarde
 - ▶ Specificiteit 100%, sensitiviteit 97%
 - ▶ Niet gevalideerd in prospectieve studies
 - ▶ Combinatie van meten chromogranine en 24 uren urine metanefrines: : geen bewijs dat dit leidt tot hogere diagnostische waarde
- Verhoogd 3-methoxytyramine: mogelijk sensitieve marker voor maligniteit, nader onderzoek is noodzakelijk
- Mogelijk beleid bij herhaaldelijk 1-3 maal verhoogde waarden : wait-and-see, controle na 6 maanden

Aanpassing richtlijn 2:

De uitvoering van plasma metanefrines op de dagbehandeling, in rust, liggend kan gepaard gaan met hogere kosten. Een meer praktische benadering is eerst uitvoeren van de plasma metanefrines in rust, zittend. Indien de plasma metanefrines verhoogd zijn, kan de test herhaald worden, maar dan liggend.

Aanpassing richtlijn 3:

Er moet aandacht zijn voor de follow up bij licht verhoogde metanefrines (1-3 maal verhoogd). Na 6 maanden moet de diagnostiek herhaald worden, waarbij opnieuw wordt gestreefd naar de meest optimale condities en uitvoering.

Aanpassing richtlijn 4:

Er moet veel aandacht zijn voor een optimale voorbereiding van de patiënt op de uitvoering van de diagnostiek. Vooraf moet de medicatie goed doorgenomen worden en gesaneerd.

Aanpassing richtlijn 5:

Er zijn geen dieetaanpassingen nodig voor het meten van metanefrine en normetanefrine. Dit is alleen noodzakelijk indien 3-methoxytyramine wordt gemeten.

Aanpassing richtlijn 6:

Indien er sprake is van herhaaldelijk licht verhoogde normetanefrines en er onzekerheid bestaat of er sprake is van PPGL, kan een clonidine suppressietest aanvullende waarde hebben.

Beeldvormend onderzoek

- Beeldvormend onderzoek indien er duidelijk biochemisch bewijs is voor PPGL
 - Uitzondering: schedelbasis en hoofd-hals paragangliomen, vaak niet functionerend
 - Uitzondering: patiënten met SDHx mutaties, andere hereditaire syndromen
- Anatomisch
 - CT-scan
 - ▶ hoge resolutie (thorax, abdomen, bekken)
 - ▶ tumoren vanaf 5 mm kunnen goed in beeld worden gebracht
 - ▶ sensitiviteit 88-100%, echter lage specificiteit
 - ▶ homogeen of heterogeen, necrotisch, calcificaties, solide of cysteus, HU waarde meestal >10
 - ▶ Wash out < 60% (absolute) en <40% (relatieve) na 15 min, < 50% (absolute) en <40% (relatieve) na 10 min
 - MRI
 - ▶ Bij gemetastaseerde ziekte (CT sensitiviteit 57%)
 - ▶ Voor detectie van hoofd-hals paragangliomen
 - ▶ Sensitiviteit 90-95%
 - ▶ Zwangeren, kinderen, mensen met een bekende germline mutatie, recente hoge expositie aan straling
 - ▶ Allergie voor contrast en bij
- Functioneel
 - Wanneer hoeft functionele beeldvorming niet uitgevoerd te worden:
 - ▶ Leeftijd >40 jaar, negatieve familieanamnese, tumor <3.0 cm, voornamelijk productie van metanefrines, negatief genetisch onderzoek
 - ▶ Keuze per PPGL anders: figuur 1 Taïeb D.; Eur J Med Mol Imaging 2012 39: 19977-1995
 - MIBG
 - ▶ Bij gemetastaseerde ziekte, voor planning I-MIBG therapie
 - ▶ Bij inschatting van hoog risico op metastasen (grote primaire tumor, multifocale ziekte)
 - ▶ Bij verdenking op recidief
 - ▶ 50% van normale bijnieren neemt fysiologisch op, CAVE fout-positieven

- ▶ Cave invloed van medicatie (Sympathomimetica, cocaïne, TCA's, calcium antagonisten, labetalol)
- ▶ Sensitiviteit feochromocytroom 85-88%, paraganglioom 56-75%
- ▶ Specificiteit feochromocytroom 70-100%, paraganglioom 84-100%
- ▶ Gemetastaseerd PPGL sensitiviteit 56-83%
- ▶ Recidief PPGL sensitiviteit 75%
- ▶ SDHx mutatie, hoofd-hals, thorax, blaas PPGL sensitiviteit <50%
- ▶ MIBG-SPECT equivalent aan F-PET, F-FDOPA en F/FDG voor detectie feochromocytroom
- ▶ Beoordeling door nucleair geneeskundige met expertise
- F-FDG PET/CT, F-FDOPA, somatostatine receptor imaging
 - Vooral bij gemetastaseerde ziekte
 - Sensitiviteit 74-100%
 - Hoge diagnostische waarde m.n. bij SDH(B)-gerelateerde PPGL
 - Rol in de toekomst gezien verschillende genetische mutaties
 - 1^e keus bij PPGL van hoofd-hals gebied
- Ga-DOTATATE
 - Mogelijk hogere diagnostische waarde voor SDHB-gerelateerde, gemetastaseerde ziekte
- Probes
 - Intra-operatieve localisatie van PET-positieve laesies

Aanpassing richtlijn 7:

De eerste keus voor anatomisch aanvullend onderzoek is een CT-scan (met als uitzondering zwangeren, kinderen, mensen met een bekende germline mutatie, recente hoge expositie aan straling). Voor mensen met aanwijzingen voor een feochromocytroom van het hart is een MRI scan geïndiceerd.

Aanpassing richtlijn 8:

Functioneel onderzoek - uitvoering van een MIBG scan:

Nader overleg volgt tussen prof. Lenders en dr. Timmers (Radboud UMC Nijmegen).

Daarna wordt aanpassing van de richtlijn nader uitgewerkt.

Genetisch onderzoek

- Bij wie uitvoeren
 - Positieve familieanamnese
 - Verschijnselen passend bij een specifiek syndroom
 - Extra-adrenaal (4 maal hoger risico) m.n. SDHx
 - Multifocaal (5 maal hoger risico) of bilaterale ziekte
 - Gemetastaseerde ziekte m.n. SDHB
 - Jonge leeftijd < 45 jaar (5 maal hoger risico op mutatie)
 - Bij kinderen altijd testen

- N.B. verscheidene groepen adviseren iedere patiënt te testen
- P.m. nieuwe sequencing methoden
- Kosten-baten analyse?
- Waarom test uitvoeren
 - Bij 30% van de mensen met PPGL is er sprake van een kiembaan mutatie
 - Een SDHB mutatie leidt tot gemetastaseerde ziekte bij 20-30%
 - Eerdere diagnose en behandeling van andere syndromale manifestaties bij verwanten
- Er zijn tenminste 14 verschillende genen geïdentificeerd
 - NF1 (3.3%), RET (6.3%), VHL (7.3%), SDHD (8.9%), SDHC (<2%), SDHB (10.3%), EGLN1/PHD2, KIF1beta, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127 (<2%), SDHA (<2%), MAX (<2%), HIF2alfa
- Multidisciplinaire aanpak: counseling moet gegeven kunnen worden
- Genetisch onderzoek moet door een geaccrediteerd laboratorium uitgevoerd worden
- Op basis van klinische presentatie inzetten van een specifiek diagnostisch stappenplan
- Paraganglioom
 - Onderzoek SDH mutaties
- Gemetastaseerde ziekte
 - Onderzoek SDHB mutatie
- Rol van immuunhistochemie tumor weefsel: nu nog zeer beperkt
 - Negatieve SDHB immuunhistochemie
 - Chromogranine-A
 - Synaptophysine
 - Tyrosine hydroxylase
 - EM66
 - Ki-67 proliferatieve index
 - Cyclooxygenase-2
 - Secretogranin II-derived peptide
 - Hsp 90
 - hTERT

Aanpassing richtlijn 9:

Genetisch onderzoek kan altijd worden ingezet. Er kan spijtmateriaal worden bewaard voor toekomstig gebruik. De technische uitvoering is voorhanden, de kosten zijn verminderd door nieuwere sequencing methoden. Genetisch onderzoek moet altijd in een centrum worden uitgevoerd waar een multidisciplinair team aanwezig is (internist-endocrinoloog, chirurg, radioloog, nucleair geneeskundige, patholoog, klinisch geneticus). Counseling door een klinisch geneticus is noodzakelijk.

Peri-operatief beleid

- Bij hormonaal functionerende tumoren blokkade
 - 1^e keus : alfa-adrenerge receptor blokkers
 - Nog onduidelijk of Phenoxybenzamine of doxazosine voorkeur heeft
 - Beter effect selectieve alfa-adrenerge receptor blokker op peri-operatieve bloeddruk en hartfrequentie en post-operatieve bloeddruk
 - 7-14 dagen peri-operatief instelling: normaliseren bloeddruk en hartfrequentie
 - Poliklinisch/klinisch: de meeste centra stellen mensen (gedeeltelijk) klinisch in
 - Dopamine producerende PPGL's: daarbij is voorbereiding niet noodzakelijk
 - Zoutrijk dieet
 - Hoge vocht intake: voorkomen hypotensie na verwijdering tumor
 - Streven naar RR <130/80 mmHg zittend, 90 mmHg systolisch staand, hartfrequentie 70/80-min staand (expert based opinion)
- Post-operatief
 - Controle bloeddruk, hartfrequentie
 - Controle glucose waarden

Aanpassing richtlijn 10:

Bij de voorbereiding streven naar een bloeddruk <140/90 mmHg zittend, >90 mmHg systolisch staand.

Operatief beleid

- Laparoscopische adrenalectomie/ posterieure retroperitoneoscopische adrenalectomie voor feochromocytoom
 - Geen vergelijkende studies t.a.v. effectiviteit en veiligheid en prognose beschikbaar
 - Lateraal transabdominaal (goede expositie, aanwezigheid anatomische landmarks)/transperitoneaal of posterieur retroperitoneaal (geen repositionering patient nodig bij bilaterale tumoren)
 - Minder bloedverlies, minder complicaties, minder post-operatieve pijn, kortere opname)
- Open procedure
 - Tumor >6-10 cm (echter sommige chirurgen geven aan dat grotere tumoren ook nog met laparoscopie behandeld kunnen worden)Beeld van invasief feochromocytoom
- Open procedure voor paragangliomen tenzij kleine, niet invasieve tumor op een goed benaderbare locatie
- Partiële adrenalectomie (cortexsparende adrenalectomie)
 - Mensen met hereditair syndroom (risico contralaterale ziekte in toekomst)
 - Kleine tumor indien aan de andere kant al totale adrenalectomie is uitgevoerd (sparen cortex, voorkomen hypocortisolisme)
 - Veiligheid: nog onvoldoende bekend

- ▶ MEN2 recidief 38.5% (5-10 jaar)
- ▶ VHL 7% (3 jaar)
- Mortaliteit 1%
- Multidisciplinair team in expertise centrum: chirurg, anesthesist, internist-endocrinoloog, IC

Behandeling op maat

- Gezien de verschillen in klinische presentatie, diagnostiek en prognose bij mensen met een hereditair PPGL
 - Patroon van uitscheiding type (nor)metanefrine
 - Klinische presentatie: grootte tumor, locatie
 - Plasma methoxytyramine: biomarker gemetastaseerde PPGL
 - Genotype-specifieke beeldvorming
 - ▶ F-FDOPA: SDHx, hoofd-hals PPGL
 - Biochemische follow up
- Evaluatie in gespecialiseerd centrum
- Behandeling door gespecialiseerd centrum
- Multidisciplinaire behandeling
- Effectiviteit van individuele benadering: nu nog niet aan de orde, mogelijk waardevol in de toekomst

Gemetastaseerde PPGL

- Gemiddeld 5-jaars overleving 50%
- PASS score: voorspellen potentieel agressief gedrag tumor:
 - Grote nesten van cellen of diffuse groei (2), necrose (2), hoge cellulariteit (2), cellulaire monotonie (2), spindle gevormde cellen (2), atypische mitotische figuren (2), extensie tumor in vet (2), vasculaire invasie (1), capsulaire invasie (1), uitdrukkelijke nucleaire pleomorfisme (1), nucleaire hyperchromasie (1)
 - PASS >4 potentieel maligne gedrag
- Chemotherapie
 - Combinatie cyclofosfamide, vincristine, dactarbazine
 - Bijwerkingen: beenmergsuppressie, perifere neuropathie, gastro-intestinale bijwerkingen
 - 5-jaars overleving 51%, gemiddelde overleving responders 6.4 jaar
 - Partiële respons 37%, partiële hormonale respons 40%, complete respons 4%, progressie-vrije overleving 5 maanden
- Radionuclide therapie
 - ¹³¹I-MIBG behandeling
 - >29.6 GBq
 - Overall respons 57%, 5-jaars overleving 47%, stabiele ziekte (tumor volume) 50%, partiële hormonale respons 40%
 - Bijwerkingen: beenmerg suppressie

- Bestraling
 - Bij klachten van lokale compressie, pijn, botmetastasen
 - Effectiviteit?
 - Lokale controle 76%
- Moleculaire therapie
 - Sunitinib
 - Tyrosine kinase inhibitor (anti-angiogenese, antitumor activiteit)
 - 47% respons, gemiddelde progressie vrije overleving 4.1 maanden
 - Follow up met agressieve antihypertensiva noodzakelijk
 - Temozolomide
 - VEGF-inhibitor
 - Hormonale respons 40%
 - Vermindering grote tumor 25%
 - Gemiddelde tijd tot progressie 13.5 maanden
 - Everolimus
 - mTOR-remmer
 - hsp90 inhibitors, HER-2/neu inhibitors, Carboxypeptidase: nog onvoldoende data over effectiviteit en veiligheid
- Ablatie/embolisatie
 - Radiofrequency ablatie, cryoablatie, ethanol injecties, transcatheter arteriele chemo-embolisatie

Aanpassing richtlijn 11:

De behandeling van een gemetastaseerd PPGL moet in een expertise centrum, in een multidisciplinair team worden uitgevoerd.

Follow up

- Post-operatief (2/4 weken post/operatief) meten van plasma of 24 uren urine metanefrines (nagaan of er sprake is van persisterende ziekte)
- Feochromocytoom recidief
- Jaarlijks biochemisch testen

Screening en follow up bij mensen met bekende aanwezigheid mutatie

- Table IV e15; Lefebvre M. et al Curr Oncol 2014

PPGL bij kinderen

- Klinische presentatie gelijk aan volwassen populatie
- Gemiddelde leeftijd van presentatie 11 jaar
 - <18 jaar 50% geassocieerd met germline mutatie
 - <10 jaar 70% geassocieerd met germline mutatie
- Prognose maligne tumoren

- 5-jaarsoverleving 78%
- 10-jaarsoverleving 31%
- Gemiddelde overleving 157 maanden

Diagnostische vertraging

Klachten en verschijnselen kunnen zeer variabel zijn. De meeste klachten zijn specifiek. De combinatie van hoofdpijn, palpitations en transpireren heeft een specificiteit van >90%. Uit onderzoek blijkt dat de tijd vanaf het ontstaan van klachten en verschijnselen tot het stellen van de diagnose gemiddeld 3 jaar is.

Aanpassing richtlijn 12:

Er moet meer aandacht worden besteed aan het vergroten van kennis over de klachten en verschijnselen van een feochromocytoom bij niet internistisch medische specialisten (huisarts, artsen in sociale geneeskunde).

Persisterende klachten/verschijnselen na behandeling

- Persisterende hypertensie (50%)
- Cardiovasculaire events/dysfunctie

Aanpassing richtlijn 13:

De behandelend specialist moet zich realiseren dat er persisterende klachten kunnen zijn na behandeling. Daarnaast moet actief gecontroleerd worden op cardiovasculaire risicofactoren en morbiditeit tijdens de follow up na behandeling.

PPGL in zwangerschap

- Komen voor in 0.007% van alle zwangerschappen
- Klinische presentatie: specifieke klachten, m.n. hypertensie in eerste trimester
- Hypertensieve crisis kan ontstaan door
 - Toegenomen intra-abdominale druk
 - Mechanische effecten van de groeiende uterus
 - Contracties uterus
 - Bevalling (stress)
 - Hevige foetale bewegingen
- Extra-adrenaal in 19%, de overige zijn adrenaal
- MRI eerste keus bij lokaliseren van de tumor
- Indien PPGL ontdekt wordt in eerste 24 weken: dan operatie uitvoeren om tumor te verwijderen (laparoscopische adrenalectomie tweede trimester)
- Indien PPGL ontdekt wordt in derde trimester: dan wachten totdat foetus levensvatbaar is, dan sectio plannen en verwijderen van de tumor postnataal
- Pre-operatieve behandeling met alfa-blokkade is noodzakelijk
 - Passeert de placenta, risico op neonatale hypotensie en respiratoire depressie

- Waarde doxazosine? Minder negatieve effecten foetus?
- Prognose sterk gerelateerd aan fase van de zwangerschap waarin de diagnose wordt gesteld
 - Antenataal: foetale mortaliteit 12%, maternale mortaliteit 0-8%
 - Tijdens bevalling of kort postnataal: foetale en maternale mortaliteit 29%

Aanpassing richtlijn 14:

De diagnostiek en behandeling van PPGL in de zwangerschap moet plaatsvinden in een expertisecentrum.

2. Digitaal forum

Voor het onderdeel digitaal discussieforum is het forum van de Bijniervereniging NVACP gebruikt van 2011 t/m 2015. Het doel was om te ontdekken:

- wat er leeft onder de leden met feochromocytoom en mantelzorgers
- waar de meeste vragen over worden gesteld
- waar onderling het meest over wordt gesproken

Alle onderwerpen (linker kolom) zijn in de onderstaande tabel weergegeven met de bijbehorende vragen van het forum (rechter kolom). De tabel is gerangschikt op het aantal opmerkingen of vragen op het forum over het betreffende onderwerp. Hoe hoger het onderwerp in tabel 34 staat, hoe meer opmerkingen of vragen erover zijn geweest.

Tabel 34: Overzicht knelpunten forum

Klachten en verschijnselen	Welke klachten passen bij feochromocytoom?
Aandoening feochromocytoom	Wat is feochromocytoom?
Diagnostiek	Lange duur onderzoeksperiode
	Welke onderzoeken worden uitgevoerd?
Zorgverleners	Welke centra zijn gespecialiseerd op het gebied van feochromocytoom?
Gevolgen feochromocytoom	Welke gezondheidsproblemen kunnen ontstaan door feochromocytoom?
Apotheek	Welke medicijnen mogen samen gebruikt worden?
	Vergoeding voor medicatie?
Arbeid	Hoe omgaan met ziekte en werk?

Lijst knelpunten digitaal forum

1. Er is onvoldoende duidelijkheid over de klachten en verschijnselen van feochromocytoom
2. Er is onvoldoende informatie en voorlichting over de aandoening feochromocytoom
3. Het duurt lang voordat de diagnose feochromocytoom wordt gesteld
4. Er is onvoldoende duidelijkheid over de diagnostiek van feochromocytoom
5. Er is onduidelijkheid over welke zorgverleners gespecialiseerd zijn op het gebied van feochromocytoom
6. Er is onduidelijkheid over welke gezondheidsproblemen kunnen ontstaan bij feochromocytoom
7. Er wordt onvoldoende uitleg gegeven over de medicatie (en vergoeding) door de apotheek
8. Hoe om te gaan met werk en feochromocytoom

Stap 4: Prioriteren van knelpunten

De kennis verkregen uit bovenstaande onderdelen (literatuuronderzoek, richtlijnbestudering en digitaal forum) is gebruikt voor de ontwikkeling van een enquête onder zorgvragers en voor de diepte-interviews met experts. De knelpunten die aan het licht zijn gekomen bij bovenstaande bronnen zijn voorgelegd in de enquête. Daarnaast zijn ook mogelijke knelpunten in de organisatie van de zorg in de enquête verwerkt. Door het toevoegen van open vragen is in de enquête de mogelijkheid gegeven om knelpunten die onvoldoende of niet in de enquête aan bod kwamen alsnog aan te geven.

Enquête onderzoek patiënten en mantelzorgers

Onder de leden van de Bijniervereniging NVACP (met feochromocytoom) en mensen onder behandeling in de UMC's in Nederland is een enquête gehouden.

- Aantal deelnemers aan de enquête 14
- 12 vrouwen en 2 mannen
- Gemiddelde leeftijd: vrouwen 63 jaar (range 45-73 jaar), mannen 59 jaar (range 54-64 jaar)
- Duur van moment ontstaan eerste klachten tot stellen van de diagnose: gemiddeld 6 jaar (range 3 dagen tot 35 jaar)

De enquête bestaat uit 39 vragen (meerkeuzevragen en open vragen). Een deel van de vragen is bedoeld als inventarisatie van knelpunten. De overige vragen zijn gesteld om meer te weten te komen over de kenmerken van de deelnemers.

Eerst volgt een tabel met de gevonden percentages voor de knelpunten die voortkomen

uit de keuzevragen. De knelpunten staan op volgorde van belangrijkheid, dus van hoogste naar laagste percentages. Daarna volgt een overzicht van de knelpunten die voortkomen uit de openvragen.

Keuzevragen

De antwoorden op de keuzevragen zijn in tabel 35 weergegeven.

Tabel 35: Resultaten keuzevragen

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q13	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen zorgverleners	7 (12)	58%
Q30	Problemen in de organisatie van de zorg	7 (13)	54%
Q34	Onvoldoende nazorg/begeleiding zorgverlener (bv verpleegkundig specialist)	4 (13)	54%
Q29	Zorgverleners besteden onvoldoende aandacht aan niet medische zaken	5 (12)	38%
Q10	Onvoldoende aandacht voor de gevolgen van de diagnose feochromocytoom op het leven van partner/familieleden	5 (13)	38%
Q31	Problemen bij de vervolgbehandeling	3 (13)	23%
Q23	Verkeerde behandeling gekregen	3 (13)	23%
Q24	Onvoldoende voorlichting over de aandoening	2 (13)	15%
Q12	Onvoldoende samenwerking tussen verschillende zorgverleners	2 (13)	15%
Q7	Onvoldoende serieus genomen worden door zorgverlener	2 (13)	15%
Q28	Zelfmanagement wordt onvoldoende ingezet	1 (12)	8%
Q15	Onvoldoende expertise op het gebied van feochromocytoom	1 (13)	8%
Q16	Ontbreken van een zorgplan	1 (13)	8%
Q9	Onvoldoende aandacht voor de gevolgen van de diagnose feochromocytoom op het leven van patiënt	1 (13)	8%
Q38	Onvoldoende voorlichting in apotheek	1 (13)	8%
Q26	Problemen bij bejegening door zorgverlener	0 (12)	0%
Q27	Problemen met vergoeding van zorg	0 (7)	0%
Q11	Verandering van herkenning van de aandoening	0 (2)	0%

Open vragen

In de enquête komen ook openvragen voor. De openvragen en de reacties die daarop zijn gegeven staan hieronder weergegeven. Bij iedere vraag is het totale aantal reacties weergegeven (tussen haakjes achter iedere vraag). Achter ieder antwoord is ook te zien hoe vaak dit antwoord is gegeven.

Vervolgens is specifiek gekeken naar de antwoorden op de openvragen en is nagegaan, of antwoorden eigenlijk al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen. Bij de antwoorden die al bij een meerkeuzevraag aan bod zijn gekomen staat het nummer van de vraag in rechte haken erachter. De openvragen die nieuw zijn, zijn onderstreept.

Q8 Welke problemen ervaart u/heeft u ervaren bij het onderzoek naar de klachten en verschijnselen van de aandoening en het stellen van de diagnose door zorgverleners? (9 reacties)

- Lange duur diagnostisch traject (3 van 9 reacties, 33%) [O1]
- Geen herkenning van de aandoening (4 van 9 reacties, 44%) [Q11]
- Niet serieus genomen worden en onbegrip (2 van 9 reacties, 23%) [Q7]

Q19 Wat vindt u goed of juist niet goed aan de zorg?

Goed:

- Goede samenwerking tussen zorgverleners (1 van 12, 8%) [Q12]
- Goede coördinatie van zorg (1 van 12 reacties, 8%) [Q30]

Niet goed:

- Onvoldoende begeleiding na het stellen van de diagnose (1 van 12 reacties, 8%) [Q34]
- Onvoldoende informatieverstrekking (4 van 12 reacties, 33%) [Q24]
- Slechte communicatie tussen zorgverleners (4 van 12 reacties, 33%) [Q13]
- Lange afstand tot het ziekenhuis (1 van 12 reacties, 8%) [Q30]

Q20 Welke problemen ervaart u bij de behandeling van feochromocytoom? (6 reacties)

- Organisatie van zorg: teveel coassistenten (1 van 6 reacties, 17%) [Q30]
- Langdurige opname ter voorbereiding op de operatie (1 van 6 reacties, 17%) [O2]
- (aanhoudende) klachten (2 van 6 reacties, 33%) [Q31]
- Onvoldoende nazorg (2 van 6 reacties, 33%) [Q34]

Q22 Welke problemen ervaart u/heeft u ervaren bij de voorbereiding op de operatie? (4 reacties)

- Onvoldoende behandeling/controle hoge bloeddruk (1 van 4 reacties, 25%) [O2]
- Lange opname voor de operatie (2 van 4 reacties, 50%) [O2]
- Bijwerkingen van de medicatie om de bloeddruk te verlagen (1 van 4 reacties, 25%) [O2]

Q32 Wat zijn uw wensen als zorggebruiker? Wat moet er aan de zorg voor mensen met feochromocytoom verbeteren? (10 reacties)

- Verbetering van de kennis bij huisartsen (1 van 10 reacties, 10%) [O3]
- Sneller stellen van de diagnose (5 van 10 reacties, 50%) [O1]
- Betere voorlichting (2 van 10 reacties, 20%) [Q24]
- Betere communicatie tussen zorgverleners onderling (1 van 10 reacties, 10 %) [Q13]
- Betere nazorg na de operatie (1 van 10 reacties, 10%) [Q34]

Q33 Welke problemen ervaart u in het dagelijks leven, bijvoorbeeld op het gebied van school, werk of vrijetijdsbesteding? (6 reacties)

- Klachten van moeheid belemmeren dagelijkse bezigheden (5 van 6 reacties, 83%) [Q31]
- Klachten maken dat hobby niet kan worden uitgeoefend (1 van 6 reacties, 17%) [Q31]

Q35 Welke klachten of problemen geven voor u een vermindering van uw kwaliteit van leven? (5 reacties)

- Moeheid (4 van 5 reacties, 80%) [Q31]
- Algehele malaise (1 van 5 reacties, 20%) [Q31]

Combineren van keuzevragen en open vragen

Vervolgens zijn de openvragen die nog niet aan bod waren gekomen bij de keuzevragen met de hoogste percentages bij de meerkeuze vragen toegevoegd aan de tabel voor de uitkomsten van de meerkeuzevragen. Dat zijn de open vragen:

O1: Diagnostische vertraging (5 van 10 reacties, 50%)

O2: Problemen perioperatief (2 van 4 reacties, 50%)

O3: Onvoldoende kennis over feochromocytoom in 1^e lijn (1 van 10 reacties, 10%)

In tabel 36 zijn de keuzevragen en open vragen gecombineerd.

Tabel 36: Keuzevragen en open vragen samengevoegd

Vraag	Uitwerking vraag	N	Ranking
Q13	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen zorgverleners	7 (12)	58%
Q30	Problemen in de organisatie van de zorg	7 (13)	54%
Q34	Onvoldoende nazorg/begeleiding zorgverlener (bv verpleegkundig specialist)	4 (13)	54%

Tabel 36: Keuzevragen en open vragen samengevoegd (vervolg)

O1	Diagnostische vertraging	5 (10)	50%
O2	Problemen perioperatief	2 (4)	50%
Q29	Zorgverleners besteden onvoldoende aandacht aan niet medische zaken	5 (12)	38%
Q10	Onvoldoende aandacht voor de gevolgen van de diagnose feochromocytoom op het leven van partner/familieleden	5 (13)	38%
Q31	Problemen bij de vervolgbehandeling	3 (13)	23%
Q23	Verkeerde behandeling gekregen	3 (13)	23%
Q24	Onvoldoende voorlichting over de aandoening	2 (13)	15%
Q12	Onvoldoende samenwerking tussen verschillende zorgverleners	2 (13)	15%
Q7	Onvoldoende serieus genomen worden door zorgverlener	2 (13)	15%
O3	Onvoldoende kennis over feochromocytoom in 1e lijn	1 (10)	10%
Q28	Zelfmanagement wordt onvoldoende ingezet	1 (12)	8%
Q15	Onvoldoende expertise op het gebied van feochromocytoom	1 (13)	8%
Q16	Ontbreken van een zorgplan	1 (13)	8%
Q9	Onvoldoende aandacht voor de gevolgen van de diagnose feochromocytoom op het leven van patiënt	1 (13)	8%
Q38	Onvoldoende voorlichting in apotheek	1 (13)	8%
Q26	Problemen bij bejegening door zorgverlener	0 (12)	0%
Q27	Problemen met vergoeding van zorg	0 (7)	0%
Q11	Verandering van herkenning van de aandoening	0 (2)	0%

Diepte interviews met de experts op het gebied van feochromocytoom

Voor de inventarisatie van de knelpunten uit het oogpunt van de zorgverlener zijn diepte-interviews gehouden. Er is gekozen om twee experts (internist-endocrinoloog) te laten deelnemen die veel mensen met feochromocytoom behandelen en betrokken zijn bij wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Daarnaast worden ze regelmatig door andere zorgverleners geconsulteerd. Tijdens de interviews is gevraagd naar de knelpunten die door de zorgverlener worden ervaren. Daarna is ook de lijst van mogelijke knelpunten

die uit het literatuuronderzoek en vanuit de richtlijn naar voren kwam voorgelegd. Daarna is een lijst van knelpunten ontstaan. Na beoordeling door de twee geïnterviewde zorgverleners is zo een toplist van knelpunten ontstaan. Uit het interview kwamen niet alleen knelpunten maar ook voorstel voor aanbevelingen voor verbetering van de zorg voor mensen met feochromocytoom naar voren. Deze aanbevelingen zijn los van de knelpunten beschreven bij het onderdeel literatuuronderzoek.

Uitwerking diepte-interview Prof. J.W.M. Lenders en Dr. H.J.L.M. Timmers, Radboud UMC Nijmegen

Diagnostische vertraging

- Feochromocytoom en paraganglioom zijn zeldzame aandoeningen
- Daardoor onvoldoende kennis van de aandoening en de diagnostiek bij niet internistisch medisch specialisten en huisartsen
- De klachten en verschijnselen kunnen specifiek zijn
- Hypertensie komt veel voor in de huisartsgeneeskunde

De biochemische diagnostiek naar feochromocytoom moet alleen ingezet worden indien er een verdenking is op feochromocytoom

- Bij onvoldoende klinische verdenking op een feochromocytoom bestaat bij het toch uitvoeren van biochemische diagnostiek een risico op fout-positieve testuitslagen.

Onvoldoende gestandaardiseerde wijze van uitvoering van biochemische diagnostiek

- Voorbereiding op de test: nagaan van mogelijk interfererende medicatie.
- Nagaan of comorbiditeit fout-positieve testuitslagen kan geven
- Technische uitvoering: (rekening houden met de invloed van factoren op de meting (houding, omgeving)

Onvoldoende ervaring met de interpretatie van testuitslagen

- Met name in het grijze gebied (1-3 maal verhoogde waarden)
- Foute interpretatie leidt tot misdiagnose en/of diagnostische vertraging

Onvoldoende follow up

Ook bij licht verhoogde metanefrines (1-3 maal verhoogd) is follow up zeer belangrijk om fout-positieve van terecht-positieve testuitslagen te onderscheiden

Hoe:

- Nogmaals checken of er storende factoren zijn die verhoogde testuitslagen kunnen geven
- Controleren of er progressie is van klachten en verschijnselen
- Controleren of metanefrines verder toenemen

Gebrek aan harmonisatie van de bepaling van metanefrines in Nederland

- Uniformiteit in protocol van bloedafname en gebruik van referentiewaarden
- Uniformiteit in bepaling: LC-MS/MS; LCECD

Gebrek een landelijk gestandaardiseerd protocol voor de uitvoering CT-scan of MRI

- Er is op dit moment geen landelijk gestandaardiseerd protocol hoe de bijnieren te scannen met CT en MRI.
- Tevens is er geen landelijke richtlijn/consensus over wat er minimaal in een verslag moet staan van een bijnier CT of MRI

Problemen bij voorbereiding op en uitvoering van een MIBG scan

- Voordat een MIBG wordt uitgevoerd moet goed gelet worden op medicatie die de uitslag kan beïnvloeden.
- Harmonisatie van de technische uitvoering van de MIBG scan: waarborgen van de kwaliteit en mogelijkheid om scans goed met elkaar te kunnen vergelijken tussen ziekenhuizen
- De interpretatie van de MIBG scan moet door een ervaren nucleair geneeskundige uitgevoerd/gesuperviseerd worden
- Standaardisatie van het verslag van de MIBG scan, zodat alle noodzakelijke informatie in het verslag beschreven wordt

Genetisch onderzoek

- Genetisch onderzoek moet in een expertisecentrum worden uitgevoerd binnen een multidisciplinair team
- Counseling speelt een belangrijke rol en moet worden uitgevoerd door een klinisch geneticus

De diagnostiek en behandeling van feochromocytoom en paraganglioom moet in een multidisciplinair team plaatsvinden

- Van belang vanwege benodigde expertise met pre-operatieve voorbereiding, ervaring met feochromocytoom cardiomyopathie, anesthesiologisch/post operatieve bewaking.
- Dit geldt uitdrukkelijk voor hereditaire vormen, bij gemetastaseerde ziekte en bij feochromocytoom in de zwangerschap.
- Gezien de zeldzaamheid van feochromocytoom in de zwangerschap zou de zorg in 1 of 2 centra gecentraliseerd kunnen worden.

De chirurgische behandeling bij feochromocytoom en paraganglioom

- Moet in een gespecialiseerd centrum uitgevoerd worden
- Moet door een ervaren chirurg uitgevoerd worden

Diagnostiek en behandeling van feochromocytoom bij kinderen dient in een expertisecentrum te worden behandeld

Prioriteren van knelpunten zorgverleners

De twee experts zijn tot de volgende top 10 van knelpunten gekomen.

1. Diagnostische vertraging verminderen door vergroten kennis in 1^e lijn
2. De biochemische diagnostiek naar feochromocytoom moet alleen worden ingezet indien er een verdenking is op feochromocytoom
3. Onvoldoende gestandaardiseerde wijze van uitvoering van biochemische diagnostiek
4. Gebrek aan harmonisatie van de bepaling van metanefrines in Nederland
5. Onvoldoende ervaring met de interpretatie van testuitslagen
6. Onvoldoende follow up na operatie
7. Gebrek een landelijk gestandaardiseerd protocol voor de uitvoering CT-scan of MRI
8. Problemen bij voorbereiding op en uitvoering van een MIBG scan
9. Genetisch onderzoek
10. De chirurgische behandeling bij feochromocytoom en paraganglioom

Analyse: Komen tot een eerste shortlist

De eerste shortlist van de knelpunten van de zorgverlener en zorgvrager is op de volgende manier tot stand gekomen.

De top 10 van knelpunten van de zorgvrager zijn als uitgangspunt genomen voor de shortlist. Daarna is de top 5 van de zorgverleners vergeleken met de top 10 van de zorgvragers. De eerste 5 knelpunten van de zorgverlener die nog niet voorkwamen in de top 10 van de zorgvragers zijn toegevoegd aan de top 10 van de zorgvragers. Zo is een lijst van 15 knelpunten ontstaan. Deze lijst is weergegeven in tabel 37.

Tabel 37: Shortlist top 15 knelpunten zorgvrager en zorgverlener

Q13	Onvoldoende uitwisseling van informatie tussen zorgverleners
Q30	Problemen in de organisatie van de zorg
Q34	Onvoldoende nazorg/begeleiding zorgverlener (bv verpleegkundig specialist)
O1	Diagnostische vertraging
O2	Problemen perioperatief
Q29	Zorgverleners besteden onvoldoende aandacht aan niet medische zaken

Tabel 37: Shortlist top 15 knelpunten zorgvrager en zorgverlener (vervolg)

Q10	Onvoldoende aandacht voor de gevolgen van de diagnose feochromocytoom op het leven van partner/familieleden
Q31	Problemen bij de vervolgbehandeling
Q23	Verkeerde behandeling gekregen
Q24	Onvoldoende voorlichting over de aandoening
Z1	De biochemische diagnostiek naar feochromocytoom moet alleen ingezet worden indien er een verdenking is op feochromocytoom
Z2	Onvoldoende gestandaardiseerde wijze van uitvoering van biochemische diagnostiek
Z3	Gebrek aan harmonisatie van de bepaling van metanefrines in Nederland
Z4	Onvoldoende ervaring met de interpretatie van testuitslagen
Z5	Onvoldoende follow up na operatie

Samenvatting knelpuntenanalyse

In dit hoofdstuk wordt een samenvatting gegeven van de conclusies van de knelpuntenanalyse van de bijnieraandoeningen. Ook wordt een overzicht gegeven van de ziektespecifieke en generieke modules voor de ontwikkeling van de kwaliteitsstandaard bijnieraandoeningen.

In tabel 38 (pag 171) is een overzicht gegeven van de knelpunten (gedeeltelijk geclusterd op onderwerp) bij de vijf bijnieraandoeningen. Zo wordt inzichtelijk gemaakt welke knelpunten leiden tot een ziektespecifieke of generieke module. Iedere bijnieraandoening heeft voor een ziekte specifieke module een eigen kleur gekregen (bijnierschorsinsufficiëntie bruin, AGS geel, Cushing paars, primair hyperaldosteronisme groen, feochromocytoom blauw). De generieke modules hebben een rode kleur. De ziektespecifieke en generieke modules zullen aan de hand van de gedefinieerde (sub) uitgangsvragen uitgewerkt gaan worden als onderdelen van de kwaliteitsstandaard voor bijnieraandoeningen.

Conclusies

Samenvatting nulmeting

Het onderzoek naar de status quo van de zorg voor patiënten met een bijnierziekte anno 2015 heeft een aantal ziektespecifieke en een aantal algemene knelpunten aan het licht gebracht.

Door de opzet van het onderzoek is een goed beeld ontstaan over de hoge kwaliteit van zorg en tegelijkertijd blijven een aantal stevige aandachtspunten over.

Samenvattend zijn de knelpunten te verdelen in:

- het ontwikkelen en uitdragen van kennis rondom de gewenste zorg voor patiënten met een bijnierziekte
- procesmatige afspraken over contacten met patiënten en vastleggen van adviezen
- technische afspraken rondom beeldvormend en laboratoriumonderzoek.

Vooruitlopend op de publicatie van de kwaliteitsstandaard Bijnieraandoeningen zijn een aantal knelpunten vanwege de urgentie door BijnierNET aangepakt.

Dit zijn de knelpunten en ze hebben betrekking op:

- Stressinstructies
- Kennisontwikkeling
- Diagnostische vertraging.

Stressinstructies

Een belangrijk geconstateerd knelpunt, namelijk een uniforme stressinstructie voor patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie, was al in 2015 door BijnierNET gesignaleerd en aangepakt. Door een werkgroep (endocrinologen, specialistisch verpleegkundigen en patiënten) onder leiding van professor Ad Hermus (Radboudumc) en Nick van der Meij (UMC Utrecht) zijn uniforme nationale richtlijnen voor zowel de zorgverleners als de patiënten geschreven. Aan deze richtlijnen was dringend behoefte. Daarnaast zijn er ook richtlijnen geschreven voor het aanpassen van de cortisondosering bij kleine of grotere medische ingrepen bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. Beide stressrichtlijnen worden eind 2016 samen met het concept Kwaliteitsstandaard aangeboden aan de NIV/NVE /LWEV en NVK sectie kinder-endocrinologie zodat er een uniform beleid kan ontstaan rond de behandeling en het voorkomen van een bijniercrisis. De stressinstructies zijn al beschikbaar gesteld aan zorgverleners en patiënten, met de nadrukkelijke kanttekening dat vaststelling later volgt.

Kennisontwikkeling

Wij constateren dat er een gebrek aan kennis is bij de zorgverleners en bij de zorgvragers. Het is een continue aandachtspunt van BijnierNET en de Bijniervereniging NVACP. Wij zien dat er sinds de oprichting van de Bijniervereniging NVACP in 1988 een totaal andere manier van kennisoverdracht is ontstaan en nodig is. De eerste 20 jaar werkte de Bijniervereniging NVACP vooral met uitgebreide en volledige toelichtende teksten, al dan niet voorzien van eenvoudig beeldmateriaal. De huidige tijd vraagt voornamelijk om (bewegend)beeldmateriaal, korte en kernachtige animaties en korte compacte teksten. Mede dankzij o.a. een genereuze subsidie van Zilveren Kruis zijn daarvoor in 2015 en 2016 nieuwe materialen verschenen, die aan behoeften van patiënten en hun mantelzorgers voldoen. Ook de komende periode zullen wij nieuwe producten opleveren die aan de huidige eisen van goede zorg voldoen.

Diagnostische vertraging

De diagnostische vertraging¹ en de (ernstige negatieve) consequenties daarvan beginnen aan BijnierNET en haar partners duidelijker te worden. Dit komt mede door de samenwerking met projectleider/onderzoeker Rutger Nugteren, werkzaam bij het RIVM. Zijn onderzoek over 'Vroeg-Signalering' (een samenwerkingsproject van Erfocentrum, RIVM, BijnierNET, VSOP en anderen) wordt mogelijk gemaakt door een subsidie van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars Nederland. Hierdoor is voor BijnierNET de mogelijkheid ontstaan om onderzoek te doen m.b.v. data uit de Achmea health database. Wij hopen door dit onderzoek een aantal mogelijke indicatieven en oorzaken te vinden voor die diagnostische vertraging. Het zou veel toekomstig leed kunnen voorkomen.

Conclusie

De conclusie is dat met deze nulmeting een groot aantal knelpunten is geïnventariseerd. Desalniettemin is de kwaliteit van de zorg voor mensen met een bijnierziekte (inter) nationaal goed, MITS:

- de diagnose (tijdig) is gesteld,
- er geen sprake is van spoed/acute zorg,
- er geen sprake is van andere comorbiditeit.

Voor mensen in deze situaties heeft de zorg vaak niet de gewenste kwaliteit.

De focus voor de investeringen in de toekomst van BijnierNET ligt daarom op:

¹ De diagnostische vertraging is de (te lange) tijd tussen het begin van de klachten en de uiteindelijke juiste diagnose.

- meer kennis verzamelen en verspreiden over comorbiditeit en de juiste modulaire behandeling
- implementatie van de kwaliteitsstandaard Bijnierziekten (na medio 2017) bij allen in het zorgveld
- tijdige en adequate overdracht van medische gegevens.

BijnierNET hoopt een bijdrage te kunnen leveren aan het toegankelijk krijgen en het overdragen van de beschikbare medische gegevens naar andere afdelingen binnen ziekenhuizen en zorgverleners, maar ook naar andere ziekenhuizen. Wij werken hiervoor samen met anderen aan het ontwikkelen en beschikbaar stellen van delen van een PGD. Het probleem wordt verkleind met de oplevering van de Bijnierapp, waarin de overdracht, van medicatie en medische gegevens, een belangrijk onderdeel is.

Implementatie

Met het beschrijven van ‘goede zorg vanuit patiëntenperspectief’ worden door BijnierNET modules ontwikkeld voor de kwaliteitsstandaard bijnieraandoeningen in 2016. De kwaliteitsstandaard zal bestaan uit tien ziektespecifieke modules over de vijf zeldzame bijnieraandoeningen. Daarnaast worden generieke modules ontwikkeld, met eveneens als basis de gevonden knelpunten. Door consensus te realiseren in de multidisciplinaire werkgroep wordt de juiste, gewenste zorg beschreven. Naar verwachting kan BijnierNET aan het eind van het eerste kwartaal 2017 de kwaliteitsstandaard in concept aanbieden aan de beroepsverenigingen, patiëntenorganisatie Bijniervereniging NVACP en de Ned. Hypofyse Stichting. Deze organisaties worden verzocht de kwaliteitsstandaard te autoriseren en te helpen implementeren. Vervolgens wordt het aangeboden aan het Zorginstituut Nederland. BijnierNET zal in harmonie met de veldpartijen implementatie stimuleren.

Communicatie

Een belangrijk instrument bij de implementatie van de verworven kennis en de verspreiding van de voorgestelde verbeteringen zijn de ontwikkelde websites. Via de website www.bijnierNET.nl zijn wij nu al in staat veel kennis uit te dragen richting zorgverleners, zorgvragers en mantelzorgers. De informatie voor patiënten proberen wij laagdrempelig, maar ook uitdagend en prikkelend te maken. Veel van de informatie is vertaald of wordt in de toekomst nog vertaald en beschikbaar gesteld aan patiënten in Nederland die het Nederlands niet of nog niet machtig zijn. Vanuit diverse Europese landen is belangstelling voor onze informatie. Wij stellen onze vertaalde informatie beschikbaar via www.adrenals.eu.

In 2015 en 2016 hebben wij op diverse congressen in binnen- en buitenland artsen en verpleegkundigen attent gemaakt op de ontwikkeling van producten over bijnierziekten. We hebben lezingen gegeven en ideeën uitgewisseld door beschikbaar te zijn in informatieve stands op (inter)nationale congressen voor endocriene specialisten. Aanvullend wordt kennis voor zorgvragers en mantelzorgers verspreid via de bekende kanalen van de patiëntenorganisaties, het tijdschrift en de website, maar ook via de zorgverleners. Ook sociale media zijn hier een belangrijk hulpmiddel bij omdat het daarmee mogelijk is ook niet-leden te bereiken.

Tot slot

Deze nulmeting is uitgevoerd dankzij steun van Zilveren Kruis. BijnierNET is in staat geweest de status quo van de zorg voor bijnierpatiënten zichtbaar te maken. Het is mede dankzij aanvullende subsidie van Zilveren Kruis dat BijnierNET een goede start heeft kunnen maken met het verbeteren van de kennis bij patiënten, mantelzorgers en zorgverleners.

Mede dankzij deze overtuigende steun hebben we voor de langere termijn een waardevolle startsituatie gecreëerd om verder te bouwen aan betere zorg voor patiënten met een bijnierziekte en het verbeteren van co-management.

BijnierNET
8 augustus 2016

Professor Ad Hermus, voorzitter BijnierNET
Alida Noordzij, secretaris BijnierNET
Lisanne Smans, internist-endocrinoloog

Tabel 38: Conclusie knelpunten en omzetting naar ziektespecifieke en generieke modules

Knelpunten	Bijnierschors- insufficiëntie	AGS	Cushing	Primair hyper- aldosteronisme	Feochromo- cytoom
Uniforme stressinstructies					
Diagnostische vertraging/ te laat verwijzen na vaststellen afwijkende testen/geen uniforme uitvoering diagnostiek					
Onvoldoende expertise/ kennis aandoening					
Prognose op lange termijn/restklachten/ comorbiditeit					
Zorgvragen goed in kaart brengen en evalueren (zorgplan)					
Multidisciplinaire samenwerking					
Medicatie: instructie/ vergoeding					
Zorg voor volwassenen					
Arbeid en participatie					
Communicatie/ informatie-uitwisseling zorgverleners					
Centrale zorgverlener					

	Generiek		Primair hyperaldosteronisme
	Cushing		AGS
	Bijnierschorsinsufficiëntie		Feochromocytom

Tabel 38: Conclusie knelpunten en omzetting naar ziektespecifieke en generieke modules (vervolg)

Knelpunten	Bijnierschors- insufficiëntie	AGS	Cushing	Primair hyper- aldosteronisme	Feochromo- cytroom
Onvoldoende aandacht voor effect aandoening patiënt, partner of familieleden					
Geen harmonisatie bepalingen					
Geen harmonisatie beeldvormend onderzoek					
Niet altijd inzetten van genetisch onderzoek (wordt aan module zorg voor volwassenen met AGS toegevoegd)					
Organisatie van transitiepoli					
Verminderde stressbestendigheid (wordt aan module restklachten en comorbiditeit Cushing toegevoegd)					
Gebrek aan consensus medicamenteuze voorbereiding					
Problemen in de organisatie van de zorg					
Onvoldoende nazorg en follow up na operatie					
Problemen perioperatief					
Geen uniforme uitvoering AVS					



Generiek



Primair hyperaldosteronisme



Cushing



AGS



Bijnierschorsinsufficiëntie



Feochromocytroom

Uitwerking gestructureerde diepte-interviews

**Bijdrage knelpuntenanalyse BijnierNET door
IQ Scientific Institute for Quality of Healthcare te Nijmegen, 05-07-2016**

Inleiding

In opdracht van Stichting BijnierNET hebben wij geïnventariseerd hoe de zorg voor patiënten met een bijnierziekte kan worden verbeterd. In het kader van het maken een kwaliteitsstandaard bijnierziekten is er een knelpuntenanalyse gedaan. Deze knelpuntenanalyse is uitgevoerd door Lianne Smans in 2015. Aanvullend zijn er interviews uitgevoerd voor de zorg van mensen met bij bijnierschorsinsufficiëntie, het adrenogenitaal syndroom (AGS), Cushing, primair hyperaldosteronisme en feochromocytoom. De resultaten van deze interviews, alsmede aanbevelingen met betrekking tot de zorg voor bijnierpatiënten worden gepresenteerd in dit rapport.

Werkwijze

Ter verdieping van de bevindingen van de knelpuntenanalyse zijn interviews gehouden met patiënten met een bijnieraandoening, specialisten op het gebied van bijnierziekten en een ICT expert. In deze interviews zijn de interpretatiekaders van betrokkenen achterhaald. Dit houdt in dat hen gevraagd is naar de belangrijkste knelpunten die zij ervaren met betrekking tot de aandoening, de zorgverlening, de organisatie en financiering van de zorg, consequenties voor opleiding en werk, etc., afhankelijk van de rol van de betreffende persoon. Vervolgens is hen gevraagd naar mogelijke oplossingen voor ervaren en gesignaleerde knelpunten. De knelpunten en oplossingen zijn in een breder perspectief geplaatst van opvattingen over oorzaken van knelpunten en achterliggende normen en waarden. Tevens zijn E-health applicaties geïntroduceerd als mogelijke oplossing voor knelpunten. Onder E-health applicaties worden alle medische gezondheidsservices verstaan die gebaseerd zijn op moderne informatie en communicatie technologieën. Volgens deze omschrijving is telefoneren geen E-health applicatie, dit in tegenstelling tot beeldbellen. Deze aanpak is gebaseerd op inzichten uit de argumentatieve beleidstheorie.²

² Grin J, Interactieve Technology Assessment. Den Haag, Rathenau Instituut (1997).

Deelnemers

Patiënten

Een willekeurige steekproef van leden van de Bijniervereniging NVACP is via de ledenadministratie per e-mail uitgenodigd voor deelname aan een interview. Bij de eerste vorm van steekproeftrekking is uitgegaan van het streven naar maximale variatie wat betreft de patiënten, waarbij gezocht is naar patiënten met verschillende bijnierziekten. Hiertoe is door middel van software 10% van de leden per aandoening geselecteerd. Van de 137 NVACP-leden die via email gecontacteerd zijn, stonden 31 patiënten open voor een interview. Acht patiënten variërend in leeftijd, geslacht en aandoening zijn benaderd voor een interview. Met zes van hen was het mogelijk een interview te plannen. Deze patiënten zijn geselecteerd als startpunt. Aan het eind van ieder interview is de patiënt gevraagd om nieuwe patiënten te introduceren voor deelname. Werving van patiënten is gestopt op het met moment van theoretische verzadiging, saturatie.

Overige stakeholders

Startpunt voor het werven van overige stakeholders was een gesprek met een internist-endocrinoloog. Aan het eind van dit interview is gevraagd naar andere relevante stakeholders. Deze zijn vervolgens per mail uitgenodigd om deel te nemen aan een interview. Daarnaast zijn binnen het eigen netwerk actief personen benaderd voor deelname.

Dataverzameling

In een semigestructureerd interview zijn de volgende onderwerpen behandeld:

- Hoe is het om ziekte (X) te hebben?
- Welke problemen komt u tegen (in het dagelijks leven)?
- Wat zijn mogelijke oplossingen voor deze problemen? Waarom is dit een oplossing / werkt dit?
- Wat is het ideaal beeld rondom deze problemen? Waarom is dat ideaal?
- Kan een E-health applicatie een bijdrage leveren aan de ervaren problemen?

Resultaten

Patiënten

In totaal is er met 13 patiënten met een bijnierziekte gesproken.

- 8 vrouwen en 5 mannen
- Gemiddelde leeftijd 41 jaar (range van 19 tot 75 jaar)
- 5 adolescenten (19-21 jaar), 8 volwassenen (32-75 jaar)
- 2 van de volwassen patiënten zijn recent (<6 maanden) gediagnosticeerd
- 6 bijnierschorsinsufficiëntie, 4 syndroom van Cushing, 2 primair

hyperaldosteronisme, 1 adrenogenitaal syndroom

- Patiënten zijn benaderd vanuit de Bijniervereniging NVACP en het Radboudumc
- 10 interviews hebben plaatsgevonden in thuissituatie, 3 in het Radboudumc
- Bij 5 interviews was een partner / ouder bij het gesprek aanwezig
- Alle patiënten zijn lid van de bijniervereniging NVACP

Knelpunten

Vermoeidheid

Acht van de 13 patiënten hadden last van vermoeidheid. Zeven van deze patiënten benoemen vermoeidheid als hun belangrijkste klacht. Van de vijf adolescenten, geeft één patiënt aan last te hebben van vermoeidheid en één patiënt benoemt gebrek aan energie als zijn belangrijkste klacht.

Patiënten geven aan dat de hoeveelheid energie die ze ervaren fluctueert tussen de dagen en zelfs gedurende de dag. Eén patiënt omschreef dit als volgt:

‘Eigenlijk heb ik geen beperkingen, zo zie ik het zelf. Ik kan alles doen wat ik wil, maar ik krijg continue de rekening gepresenteerd.’

Een betere instructie / handleiding met betrekking tot medicijninname wordt gezien als belangrijkste oplossing voor dit probleem. Bij een verhoging van inname van cortisol ervaren patiënten een toename in energie. Ze zijn echter terughoudend in het ophogen van de dosis, gezien de toename in kans op bijwerkingen zoals osteoporose. In de ideale situatie is er een optimale balans tussen medicijninname en energieniveau. Om dit te realiseren is er de behoefte aan meer informatie en betere handvatten met betrekking tot medicijninname.

Andere mogelijke oplossingen die zijn genoemd, zijn het verdelen van activiteiten over de dag en fysieke revalidatie. Hulp bij het maken van strategische keuzes voor het verdelen van activiteiten over de dag of week en een verbeterde fysieke conditie kunnen volgens patiënten de relatieve belasting van dagelijkse activiteiten verminderen.

Angst voor crisis

Een tweede probleem dat meermaals is genoemd betreft angst voor crisis (7 van de 13 patiënten). Deze angst is minder aanwezig onder adolescenten, 2 van de 5 jongeren geven aan angst te hebben voor een Addison-crisis.

De mate waarin patiënten angst voor een crisis ervaren verschilt tussen individuen. Het doormaken van crisis in het verleden, zorgt bij de ene patiënt voor een afname van angst, terwijl dit bij een andere patiënt zorg voor een toename. Ondanks deze verschillen, suggereren patiënten overeenkomstige oplossingen om angst voor crisis te reduceren. De eerste oplossing is een training rondom diverse aspecten die zich voordoen tijdens

en voorafgaand aan een crisis; hoe moet er gehandeld worden ten tijde van een crisis en welke signalen zijn voortekenen van een crisis. Idealiter zouden zowel patiënten als naasten deze training volgen. De gedachtegang is dat als zowel de patiënt zelf als de omgeving weet hoe te handelen ten tijde van een crisis, de gevolgen beperkt blijven. Tevens denken patiënten dat het dragen van waarschuwingsmiddelen die wijzen op het hebben van de aandoening kunnen helpen. Voorbeelden van waarschuwingsmiddelen die genoemd zijn, zijn: SOS armband, SOS gordelhoes voor in de auto, noodbrief en stressinstructiekaart. Deze middelen informeren omstanders over de gezondheidssituatie van de patiënt en geven tevens concrete suggesties wat te doen indien zich een crisis voordoet. Volgens patiënten verhoogt het dragen van waarschuwingsmiddelen het gevoel van veiligheid in openbare ruimtes. Hoewel de angst voor een crisis minstens zo invloedrijk lijkt als het daadwerkelijk doormaken van een crisis, is de prioriteit preventie. Volgens patiënten kan dit gerealiseerd worden door het vergroten van grip op de aandoening. Meer grip leidt tot minder crisissen hetgeen volgens patiënten ook automatisch leidt tot minder angst om een crisis te krijgen.

Grip op de aandoening

Het gevoel in beperkte mate grip te hebben op de aandoening wordt door acht patiënten ervaren als een probleem. Dit is inclusief twee patiënten die recentelijk gediagnosticeerd zijn met bijnierziekten. Zij ervaren beperkte grip, maar benoemen dit niet als een voornaam probleem.

De mate waarin bijnierpatiënten grip ervaren is afhankelijk van de eigen kennis over de aandoening en de mate van controle. Controle is voor patiënten uit te splitsen in twee elementen (1) gaat het goed met de patiënt en (2) de duur tussen crisissen. Hoe langer het duurt voordat een nieuwe episode van een crisis zich voordoet, hoe meer controle en dus grip de patiënt ervaart. Eén patiënt zei het volgende over het hebben van grip op de aandoening:

‘Ik heb wel grip op de ziekte, maar je kan er niks aan doen. Ik kan mijn leven en beetje bepalen zodat ik geen crisis krijg, maar heb ik dan grip op de ziekte, of heeft de ziekte grip op mij? Ik probeer regie te hebben om mijn leven in te delen, dus ik heb wel wat regie en misschien dus ook grip, maar er moet gewoon niks apart gebeuren.’

Patiënten (n = 7) veronderstellen dat het hebben / verkrijgen van betrouwbare informatie die praktisch toepasbaar is in het dagelijks leven een bijdrage kan leveren aan de mate van grip. Hierbij kan gedacht aan het hebben van een noodnummer, maar ook informatie over het verhogen van de dosering van medicatie voorafgaand aan een activiteit.

Informatie wordt als betrouwbaar beschouwd als het goedgekeurd is door, of afkomstig is van een professional uit de reguliere gezondheidszorg of erkende specialist op het gebied van bijnierziekten.

Persoonlijke doelen

Er worden problemen ervaren bij het nastreven van persoonlijke doelen door zeven patiënten. Vooral adolescenten, vier van de vijf, geven aan hier moeite mee te hebben. Gezien hun levensfase hebben zij continue te maken met nieuwe doelen, zoals spreken in het openbaar, het behalen van een rijbewijs, zelfstandig wonen, maar ook het krijgen van kinderen. Het nastreven van deze doelen vraagt van hen om de ziekte te managen in een nieuwe situatie. Patiënten hebben behoefte aan informatie over wat er nodig is om persoonlijke doelen te realiseren, wat betekent dit voor medicatie inname en welke gevolgen heeft het eventueel afbouwen van medicatie?

Hoewel de patiënten zelf voor het eerst te maken krijgen met deze nieuwe doelen, zijn er andere patiënten die deze fase reeds hebben doorlopen. In plaats van alles zelf te verkennen, willen patiënten leren van anderen. Hun ervaringen, de opgedane kennis en/of personen en organisaties die kunnen helpen bij het realiseren van persoonlijke doelen zien patiënten graag gebundeld op één plek. Bij voorkeur gebeurt dit digitaal zodat uitwisseling tussen diverse betrokken partijen geoptimaliseerd kan worden.

Onbegrip van de omgeving

Zes patiënten hebben, in meer of mindere mate, te maken met onbegrip vanuit de omgeving of hebben hiermee in het verleden te maken gehad. Voor twee volwassenen en twee adolescenten speelt dit probleem nog steeds. Als over de omgeving wordt gesproken hebben patiënten het over (ex)collega's, vrienden en/of kennissen, maar ook over zorgverleners en overheidsinstanties. Vanuit de directe familie wordt geen onbegrip ervaren. Het gaat hier specifiek om onbegrip na diagnose.

De omgeving kan aan de buitenkant niet zien dat een patiënt ziek is, waardoor het moeilijk is om uit te leggen wat er mis is en welke consequenties dat heeft. Patiënten vinden het lastig te verkopen dat ze fysiek onwel worden voor een examen of andere spannende activiteit zonder het innemen van extra medicatie, terwijl ze zich na de gebeurtenis vaak weer prima voelen. Dit wordt extra bemoeilijkt doordat de belastbaarheid van patiënten tussen dagen erg kan variëren. Patiënten hechten er aan zich begrepen te voelen, dit vraagt van de omgeving dat ze de aandoening begrijpen.

De oplossing die patiënten voor dit knelpunt aandragen is het informeren van de omgeving. Dit kan online maar ook via een folder, of in het geval van jongeren via een spreekbeurt. Als patiënten in contact komen met zorgverleners of overheidsinstanties prefereren ze een persoon die reeds ervaring heeft met patiënten met bijnierziekten. In het geval wanneer dit niet mogelijk is, is een informatiefolder een goed alternatief.

Overige stakeholders

In het kader van de knelpuntenanalyse middels interviews is er met vier professionals gesproken:

- 2 endocrinoloog, 1 huisarts, 1 ICT expert
- 3 professionals zijn verbonden aan het Radboudumc
- 2 zijn actief betrokken bij BijnierNET
- 2 hebben ervaring met patiënten met bijnierziekten

Knelpunten vanuit het perspectief van de patiënt

Volgens zorgprofessionals is de tijd tot het stellen van de diagnose het belangrijkste probleem vanuit het perspectief van de patiënt. Zij zien echter geen eenduidige oplossing om deze periode, waarin er wel klachten zijn, te verkorten. De lage prevalentie van bijnieraandoeningen in combinatie met de specifieke klachtenpresentatie maakt vroegdiagnostiek haast onmogelijk. Keuzehulp en het verhogen van diagnostische handelingen worden genoemd als opties om de tijd tot diagnose te verkorten. Aan deze laatste optie zitten echter ook nadelige consequenties vast; niet alleen kan diagnostiek mogelijk leiden tot schade (endoscopie – kans op perforaties), de zorg wordt ook aanzienlijk duurder als het aantal handelingen wordt vergroot. Daarnaast zijn professionals terughoudend in het uitvoeren van diagnostisch onderzoek indien er geen duidelijke vraag is. Zonder concrete vraag kan er van alles gesignaleerd worden. Het is daarom volgens zorgprofessionals belangrijk om af te wegen wanneer een patiënt wordt doorverwezen voor verder onderzoek. Deze afweging ligt primair bij de huisarts. Indien een patiënt is doorverwezen naar een internist is het eenvoudiger om aanvullende diagnostiek uit te voeren, tevens is deze alerter op de mogelijke aanwezigheid van bijnierziekten.

Een probleem dat wordt benoemd voor reeds gediagnosticeerde patiënten is de acute zorg. Het niet herkennen van situaties die acute zorg behoeven of niet weten hoe te handelen in een acute situatie, kost mensenlevens. Het informeren van patiënten, mantelzorgers en huisartsen om deze situaties te herkennen kan bijdragen om levensbedreigende situaties te voorkomen. Bij voorkeur weten deze groepen tevens welke handelingen nodig zijn in het geval van een acute situatie.

Zorgprofessionals benoemen vermoeidheid als de meest voorkomende en beïnvloedende restklacht na diagnose. Volgens zorgprofessionals is het in de lijn der verwachtingen dat patiënten iets van restklachten blijven houden bij aandoeningen als bijnierziekten. Restklachten zijn niet volledig oplosbaar. Om de restklacht vermoeidheid te reduceren kunnen patiënten volgens zorgprofessionals fysieke revalidatie ondergaan. Tevens is het mogelijk om de consequenties van de klachten te verminderen middels het verstrekken van hulpmiddelen zodat er meer begrip ontstaat voor de aandoening.

Verbeterpunten voor de zorg van bijnierpatiënten

Momenteel ontbreekt het aan een methode om goede bloedbepalingen te doen bij mensen met bijnierziekten. Op basis van het verhaal van de patiënt is het aan de arts om te bepalen of de medicatie van de patiënt goed is ingesteld. Ervaring met patiënten met bijnierziekten helpt om het verhaal van de patiënt in perspectief en context te plaatsen. De zorg voor patiënten met bijnierziekten kan tevens worden verbeterd door accreditatie voor expertise op het gebied van bijnierziekten voor internist-endocrinologen. Scholingen zouden kunnen worden aangeboden door de Nederlandse Internisten Vereniging of de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie. Deze scholingen moeten internisten in staat stellen om up-to-date te blijven over de laatste ontwikkelingen en nieuwe specialisten in te wijden in het vakgebied. Dit is echter alleen zinvol indien in het ziekenhuis faciliteiten aanwezig zijn om expertise te bieden op het gebied van bijnierziekten. Voorbeelden van faciliteiten die benoemd zijn, zijn stressinstructie cursussen voor patiënten en 24-uurs bereikbaarheid van een specialist op het gebied van bijnierziekten in het geval van spoed.

E-health

Huidig situatie

Het gebruik van E-health applicaties beperkt zich met name tot het ‘googlen’ van informatie. Indien een patiënt klachten ervaart, zoekt hij informatie over de klacht; past het bij mijn aandoening, wat kan ik aan de klacht doen etc. Één patiënt heeft nog nooit gebruik gemaakt van online hulpmiddelen om informatie over haar aandoening te zoeken. Dit is echter niet gerelateerd aan de aandoening, in zijn algemeenheid maakt zij beperkt gebruik van internet.

Vier patiënten communiceren via de mail met hun zorgverlener. Dit doen zij bijvoorbeeld om afspraken in te plannen en /of te bevestigen, maar ook om vragen te stellen over de aandoening. Deze vragen kunnen vervolgens worden besproken in een (telefonisch) consult met de zorgverlener.

Er zijn negen patiënten die aangeven het NVACP forum gebruikt te hebben om informatie te verkrijgen over hun aandoening. De meesten hebben na korte tijd of zelfs eenmalig gebruik het forum niet meer bezocht. Zij ervaren het forum als negatief, weinig oplossingsgericht en gebrekkig in medische relevantie. Het NVACP forum wordt vooral hulpvol bevonden in de eerste maanden na diagnose. Patiënten hebben dan de behoefte om hun persoonlijke verhaal te delen, het forum biedt hier gelegenheid voor. De reacties op de verhalen worden ervaren als steun. Drie patiënten bezoeken nog steeds met enige regelmaat het forum, één van hen participeert actief in het verstrekken van informatie, de overige nemen vooral passief deel; zij lezen de berichten van anderen zonder hier zelf actief op te reageren.

Toekomst

Alle patiënten (n=13) geven aan een meerwaarde te zien in het gebruik van E-health applicaties, en de meesten staan ook open voor het gebruik hiervan. Dit mag echter niet ten koste gaan van de face-to-face tijd met een medisch specialist. Het persoonlijke contact met een medisch specialist wordt als waardevol ervaren. E-health wordt gezien als een aanvulling op de huidige controle afspraken, niet als vervanging. Dit wordt onderstreept door de zorgprofessionals.

De meerwaarde van E-health applicaties in de zorg voor bijnieraandoeningen, wordt voornamelijk gezien in het bieden van betrouwbare informatie. Informatie wordt als betrouwbaar beschouwt als deze afkomstig is van, of bevestigd wordt door een medisch specialist of andere expert op het gebied van bijnierziekten. Dit is in overeenstemming met het verzoek van vier patiënten om fora te monitoren op medische onjuistheden. Indien dit niet mogelijk is, is het belangrijk om duidelijk te vermelden dat de informatie mogelijk medisch incorrect kan zijn.

Ondanks dat alle patiënten de meerwaarde zien van online applicaties, geven drie patiënten aan persoonlijk niet de behoefte te hebben om E-health applicaties te gebruiken specifiek gerelateerd aan de aandoening. Zij prefereren direct contact met een zorgprofessional of geven aan reeds zelf voldoende kennis over de aandoening te hebben. Daarnaast zijn er vier patiënten die terughoudend tegenover een patiëntenforum staan, vanwege de ervaren negativiteit en het gebrek aan oplossingsgerichte berichten op het huidige forum voor bijnierpatiënten.

De grootste behoefte van bijnierpatiënten is praktische informatie die toepasbaar is in het dagelijks leven. Een van de geïnterviewde patiënten benoemde dit als volgt:

‘Ik wil gewoon proactief mijn medicijnen kunnen aanpassen als ik iets nieuws doe.’

De behoefte aan dergelijke informatie is het grootst tijdens levensgebeurtenissen zoals het behalen van het rijbewijs, een nieuwe opleiding, arbeidsre-integratie, reizen, sportieve uitdagingen of het krijgen van kinderen. Deze levensgebeurtenissen vertegenwoordigen een doel dat de patiënt nastreeft. Voor het behalen van deze doelen wordt actief gezocht naar ondersteuning en aanvullende informatie. Een E-health applicatie biedt de mogelijkheid om informatie te structureren per doel. Er is behoefte aan informatie over medicatie, financiële hulp, coaching en persoonlijke ervaringen.

Twee andere wensen die door patiënten worden genoemd zijn het online toegang hebben tot hun eigen medische gegevens en laagdrempelig contact met een bijnierexpert. Het voorafgaand aan een gesprek kunnen inzien van waardes met uitleg hoe deze zich verhouden tot de normaalwaarden, maakt dat patiënten zich beter kunnen voorbereiden op een gesprek. Daarnaast veronderstellen patiënten dat dit bijdraagt aan het verwerken en onthouden van de informatie die ze ontvangen van de behandelend arts. Het kunnen

teruglezen van de verslaglegging van de arts in het medisch dossier zou dit tevens bevorderen. Als patiënten spreken over laagdrempelig contact met een expert wordt gedacht aan een chatfunctie zoals deze op elektronicasites beschikbaar is bij bijvoorbeeld het kopen van een televisie. Deze chatfunctie biedt patiënten de gelegenheid om de expert algemene vragen met betrekking tot de ziekte te stellen.

Experts geven aan dat het belangrijk is om voorafgaand aan de ontwikkeling te bepalen voor welk probleem een E-health applicatie een oplossing is. Vervolgens dienen de oplossingsconcepten geëvalueerd te worden. Belangrijk is om hierbij tevens in kaart te brengen welke inspanningen worden verwacht van de diverse participanten. Wat betekent het bijvoorbeeld voor een arts om deel te nemen aan een online community. Daarnaast dient de toegevoegde waarde van een applicatie geëvalueerd te worden, dit kan zowel op medisch als technisch niveau. Medisch inhoudelijk door het meten van hoeveelheid klachten, aantal consulten per jaar, invloed op kwaliteit van leven en de mentale toestand van een patiënt. Technisch kan de applicatie geëvalueerd worden door het in kaart brengen van de gebruikservaring, oordeel over de applicatie maar ook of de applicatie voelt als een steun in de rug.

Aanbeveling

Patiënten hechten veel waarde aan contacttijd met de verpleegkundig specialist en behandelend arts. Overige interventies moeten complementair zijn aan deze contacten. De meeste knelpunten die patiënten ervaren zijn terug te leiden tot een informatietekort. Dit kan verholpen worden door oplossingsgerichte, medische gevalideerde informatie. Belangrijk is dat deze informatie positief geformuleerd is en praktische handvatten biedt voor het dagelijks leven. Het structureren van deze informatie naar de levensgebeurtenissen maakt dat het eenvoudig toegankelijk is voor patiënten.

E-health heeft volgens patiënten de potentie om te stimuleren in het ondernemen van activiteiten. Met de juiste informatie kunnen patiënten niet alleen reactief, maar ook proactief medicatie innemen, zodat acute situaties voorkomen kunnen worden. In aanvulling hierop is de verwachting dat E-health kan bijdragen aan een afname van acute zorgsituaties, spoedopnames en uiteindelijk zelfs minder zorg over de hele breedte. Als zowel patiënten en hun omgeving weten hoe te handelen in specifieke situaties, zorgt dit voor een reductie van de zorgbehoefte. Doordat patiënten zich beter voelen en meer grip hebben op hun aandoening zijn ze in staat om meer doelen te verwezenlijken en een grotere maatschappelijke bijdrage te leveren.

*Professor GertJan van der Wilt, Erik Stroeken, Marcia Tummers
Department for Health Evidence, Radboudumc*