

# Informatie voor de huisarts over

## Bijnierziekten



VSOP



Bijner  
vereniging  
nvacp



nederlands huisartsen  
genootschap

# Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

---

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet* of *minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten\* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

## Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

## Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

## Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

\* Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.

# Bijnierziekten

---

In deze brochure worden drie bijnierziekten beschreven: de ziekte van Addison, het syndroom van Cushing en primair hyperaldosteronisme. Na behandeling hebben deze ziekten veel gemeenschappelijk, maar er zijn ook veel verschillen. Symptomen en beleid worden per aandoening besproken.

De ziekte van Addison en het syndroom van Cushing kunnen in potentie tot een Addison-crisis leiden. Deze acute levensbedreigende situatie kan optreden als een ernstig cortisoltekort ontstaat. Bij 'Aandachtspunten voor de huisarts' komen de ziektespecifieke zaken relevant voor de huisartsenzorg aan de orde.

Ziekte van Addison ————— pagina 2

Syndroom van Cushing ————— pagina 6

Primair hyperaldosteronisme ————— pagina 10

Bijnierziekten: algemeen ————— pagina 13

Aandachtspunten voor de huisarts ————— pagina 13

Addison-crisis ————— pagina 14

Consultatie en verwijzing ————— pagina 16

Andere bijnierziekten zoals het feochromocytoom, het Adrenogenitaal syndroom (AGS) en secundaire bijnierschorsinsufficiëntie worden niet besproken. Over AGS is in deze reeks een huisartsenbrochure beschikbaar (zie *Verantwoording*).

# Ziekte van Addison (Primaire bijnierschorsinsufficiëntie)

De ziekte van Addison of primaire bijnierschorsinsufficiëntie is een aandoening waarbij door afwijkingen aan de bijnier zelf, de productie van de bijnierschors hormonen is verminderd. Het tekort aan glucocorticoïden (o.a. cortisol), mineralocorticoïden (o.a. aldosteron) en geslachtshormonen, leidt tot verschillende symptomen. De meeste symptomen zijn een direct gevolg van het tekort aan glucocorticoïden en mineralocorticoïden, maar ook a-specifiek. Klachten kunnen variëren en zijn vaak niet uitgesproken. Mogelijke symptomen zijn moeheid, algemene zwakte, gewichtsverlies, misselijkheid, braken, een opvallende zouthonger, een verlaagde bloeddruk met orthostase en tachycardie en hyperpigmentatie van gezicht, handlijnen en tandvlees. Klachten worden vaak ten onrechte als psychisch of psychosomatisch afgedaan. Bij een acute verergering van de ziekte kan een Addison-crisis ontstaan. De meest voorkomende oorzaak van de ziekte van Addison is auto-immuun adrenatitis. Andere minder frequent voorkomende oorzaken zijn: een infectieuze bijnierontsteking, metastasen of een hemorragisch infarct van de bijnier. Behandeling bestaat uit levenslange dagelijkse substitutietherapie met glucocorticoïden (hydrocortison, cortison-acetaat) en mineralocorticoïden (fludrocortison). Androgenen worden wanneer nodig gesubstitueerd met dehydroepiandrosteron (DHEA).

Alléén *primaire* bijnierschorsinsufficiëntie is een synoniem voor de ziekte van Addison. Bij de *secundaire* vorm van bijnierschorsinsufficiëntie ligt de oorzaak buiten de bijnier (hypofyse, hypothalamus), bijvoorbeeld een niet-functionerend adenoom van de hypofyse. Een ander voorbeeld is het syndroom van Cushing na operatie; het operatief wegnemen van weefsel zorgt voor een verminderde productie. Substitutietherapie bestaat hier alléén uit glucocorticoïden, de andere corticosteroïden worden nog wel aangemaakt door de bijnierschors. De *tertiaire* vorm heeft vaak een externe oorzaak, bijvoorbeeld langdurig corticosteroïdengebruik.

Het ontstaan van een Addison-crisis is een voortdurend risico voor patiënten met de ziekte van Addison. Deze acute levensbedreigende situatie ontstaat als het cortisoltekort onder invloed van ziekte of stress tot een gevaarlijk niveau is gedaald en de normale dosering hydrocortison ontoereikend is (zie voor *Addison-crisis*, pagina 14).

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Exacte cijfers over de prevalentie van de ziekte van Addison zijn niet bekend. Schattingen lopen uiteen van 40 tot 115 per miljoen inwoners. Een huisarts ziet in zijn loopbaan slechts enkele nieuwe patiënten met de ziekte van Addison.
- **Geslachtsverdeling** De ziekte komt twee keer vaker voor bij vrouwen.
- **Leeftijd** De diagnose wordt meestal gesteld tussen de leeftijd van 30-45 jaar. Het komt echter ook op de kindereleeftijd voor.

### Erfelijkheid en Etiologie

- **Erfelijkheid** De ziekte van Addison is meestal verworven. Er zijn zeer zeldzame autosomaal-recessieve of X-gebonden erfelijke vormen van primaire bijnierschorsinsufficiëntie (zie *Tabel 1*, pagina 3).

- **Etiologie** Bij 65-90% van de patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie is een auto-immuun adrenatitis de oorzaak. Auto-immuun adrenatitis kan voorkomen in combinatie met andere orgaanspecifieke auto-immuunverschijnselen, meestal in het kader van één van de polyglandulaire auto-immuunsyndromen (PAIS). De insufficiëntie treedt pas op na dubbelzijdig vrijwel totaal weefselverlies van de bijnierschors. Bij de ziekte van Addison op auto-immuunbasis is alleen de bijnierschors beschadigd. Bij adrenatitis door tuberculose kan ook het bijnier *merg* beschadigd zijn. Een tekort aan adrenaline en noradrenaline treedt echter niet op omdat deze hormonen ook elders in het lichaam worden aangemaakt. De oorzaken van de ziekte van Addison worden vermeld in *Tabel 1* (pagina 3). Primaire bijnierschorsinsufficiëntie op de kindereleeftijd wordt meestal veroorzaakt door een auto-immuun adrenatitis.

**Tabel 1** Overzicht oorzaken ziekte van Addison

Auto-immuunadrenalitis	- geïsoleerd - onderdeel van een polyglandulair auto-immuunsyndroom (PAIS, erfelijk)
Infectieuze adrenalitis	o.a. tuberculose, histoplasmose, syfilis, infectie en aids
Maligniteit	o.a. metastasen van long- en mammacarcinoom
Hemorragisch infarct	o.a. toxische shock en antistolling
Congenitaal	- familiale glucocorticoïddeficiëntie - X-adrenoleukodystrofie - X-gebonden congenitale bijnierhypoplasie
Geneesmiddelengebruik	o.a. ketoconazol, rifampicine, fenytoïne, suramine, etomidaat, corticosteroiden

### **Additionele aandoeningen**

- **Polyglandulaire auto-immuunsyndromen** Als de ziekte van Addison veroorzaakt wordt door een auto-immuun aandoening, worden vaak andere auto-immuunverschijnselen gevonden. Primaire bijnierschorsinsufficiëntie komt dan voor als onderdeel van één van de twee polyglandulaire auto-immuunsyndromen (PAIS). Auto-immuun Addison kan samengaan met o.a. schildklierproblematiek (hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie eventueel met struma), diabetes type 1 (5%) en vroegtijdige overgang (ovariële insufficiëntie). Ook vitiligo en vitamine B12-deficiëntie worden vaker gezien.
- **Maligniteiten** De ziekte van Addison kan het gevolg zijn van metastasering van een long- of mammacarcinoom.

### **Beloop**

- **Prognose** Acute bijnierschorsinsufficiëntie bij de (nog onbehandelde) Addisonpatiënt is een direct levensbedreigende toestand waarbij de patiënt acuut kan overlijden als gevolg van shock of elektrolytenafwijkingen (hyperkaliëmie). Door de circulatoire insufficiëntie kunnen

ernstige orgaanschade en neurologische restschade ontstaan. Indien tijdig gestart wordt met de juiste behandeling is het beloop over het algemeen gunstig en de prognose goed. Kinderen met een auto-immuun adrenalitis maken, mits tijdig behandeld, een normale groei en ontwikkeling van puberteitskenmerken door.

### **Diagnose**

- **Diagnostiek** De diagnose wordt gesteld door de kinderarts/internist/endocrinoloog op basis van de klinische kenmerken en afwijkende bloedwaarden: verlaagd cortisol en een sterk verhoogde ACTH-waarde. Primaire bijnierschorsinsufficiëntie wordt, ook op de kinderleeftijd, vaak laat herkend. In de eerste acute fase staan ziektebeelden als virale gastro-enteritis, acute buik of sepsische shock hoger in de differentiaal diagnose.
- **Aanvullend onderzoek** De aanwezigheid van bijnierantilichamen is bevestigend voor de diagnose ziekte van Addison op auto-immuunbasis. Als er geen antistoffen zijn, wordt een CT-scan van de bijniereen gemaakt.

## SYMPTOMEN

---

### Algemeen

De belangrijkste klinische verschijnselen die op het bestaan van de ziekte van Addison wijzen, zijn vermoeidheid, gastro-intestinale klachten, gewichtsverlies en specifieke uiterlijke kenmerken. Patiënten met de ziekte van Addison krijgen vanwege hyperpigmentatie van hun omgeving vaak de vraag of zij op vakantie zijn geweest: "Wat zie je er goed uit!"

### Symptomen vóór behandeling

- **Vermoeidheid** De lage cortisolspiegel veroorzaakt een chronische lichamelijke en geestelijke vermoeidheid. Patiënten hebben een grote slaapbehoefte.
- **Orthostatische hypotensie** Door een te lage aldosteronspiegel neemt de kaliumretentie in de nier toe, terwijl de water- en natriumretentie afnemen. Dit effect wordt versterkt door het gebrek aan cortisol, dat eveneens in enige mate als zouthormoon werkt. Gevolg is een bloeddrukverlaging met orthostase, tachycardie en dreigende uitdroging.
- **Huid** Zowel hyper- als hypopigmentatie (vitiligo) kan optreden:
  - *Hyperpigmentatie* van de huid, vooral van gezicht, handlijnen, recente littekens en het tandvlees, is een gevolg van de MSH-achtige werking van ACTH en van alfa-MSH zelf (MSH=melanocyt-stimulerend hormoon).
  - *Vitiligo* komt voor bij 15% van de Addisonpatiënten. Kenmerkend zijn de pigmentverschuivingen, waardoor gebieden met depigmentatie ontstaan, omgeven door gebieden met hyperpigmentatie.
- **Zoutbehoefte** Addisonpatiënten vertonen soms een opvallende zouthonger, doordat als gevolg van het ontbreken van (voldoende) aldosteron te veel water en zout met de urine verloren gaat (zie ook *Orthostatische hypotensie*).
- **Gastro-intestinale klachten** Misselijkheid, braken en dehydratie komen vaak voor bij patiënten met de ziekte van Addison.
- **Gewichtsverlies** Patiënten vermageren door de verminderde eetlust en in mindere mate door de gestoorde vochtbalans.
- **Hypoglycaemie** Cortisoltekort leidt tot onvoldoende aanmaak van glucose en een hoge gevoeligheid voor insuline, waardoor een hypoglycaemie kan ontstaan. 'Hongeraanvallen' met duizeligheid, wee gevoel in de maag en transpiratie kunnen het gevolg zijn.

- **Spierklachten** Een te laag calciumgehalte als gevolg van schade van de bijnierschors door het immuunproces kan leiden tot spierzwakte, abnormale vermoeidheid en spierkrampen.
- **Menstruatiestoornissen** Bij vrouwelijke patiënten is vaak sprake van een irregulaire menstruatiecyclus of amenorroe als gevolg van de verstoring van de hormonale balans. Ovariële insufficiëntie als bijkomende auto-immuunaandoening of ernstige anorexie kunnen andere oorzaken zijn voor een menstruatiestoornis of het verdwijnen van de menstruatiecyclus.
- **Haaruitval** Bij vrouwelijke patiënten is sprake van een vermindering van oksel- en pubishaar, in mindere mate verlies van hoofdhaar. Bij mannen wordt regelmatig verlies van hoofdhaar gezien.

### Symptomen na behandeling

- **Persisterende zoutbehoefte** Ook goed ingestelde patiënten hebben regelmatig een zoutbehoefte. Als dit gepaard gaat met duizeligheid en hypotensie, is er waarschijnlijk sprake van een te lage cortisolspiegel.
- **Hoofdpijn** Hoofdpijn en vergeetachtigheid kunnen optreden.
- **Osteoporose** Bij langdurige substitutietherapie met relatief hoge doseringen corticosteroiden kan osteoporose optreden.
- **Gewichtstoename** Kort na de behandeling is er sprake van een gewichtstoename, mogelijk enkele kilo's boven het normgewicht. Redenen zijn eetlustbevorderende eigenschappen van corticosteroiden en de gebruikelijke structureel lichte overdosering voor extra 'stress-bestendigheid'.
- **Slaapproblemen** Het na 18.00 uur innemen van de laatste dagdosis corticosteroiden kan mogelijk inslaapproblemen veroorzaken.
- **Persisterende moeheid** Ondanks een goed ingestelde behandeling persisteert de moeheid bij veel patiënten.
- **Gastro-intestinale klachten** In enkele gevallen kunnen maagklachten en misselijkheid optreden als bijwerking van hydrocortison. In overleg met de endocrinoloog kan de corticosteroidtherapie niet pre- maar postprandiaal worden toegediend.
- **Menstruatiestoornissen** Ook bij een goed ingestelde vrouwelijke patiënt kunnen menstruatiestoornissen optreden. Anorexie of ovariële insufficiëntie ten gevolge van een bijkomende auto-immuun aandoening kunnen hiervan o.a. de oorzaak zijn.

### *Specialistisch beleid*

- **Behandeling acute Addison-crisis** In acute gevallen wordt direct begonnen met de intraveneuze toediening van hydrocortison, glucose- en fysiologische zoutoplossingen. Bij infectie wordt antibiotische therapie gegeven. Zie voor informatie over Addison-crisis, pagina 14.
- **Substitutietherapie** De verdere behandeling van de ziekte van Addison bestaat uit een levenslange dagelijkse substitutie met glucocorticoiden en mineralocorticoiden. Androgene steroïden worden gesubstitueerd middels dehydroepiandrosteron (DHEA). *Glucocorticoidpreparaten* (hydrocortison, cortisonacetaat) verschillen in werking per mg. Bovendien verschilt de mineralocorticoidewerking per preparaat. De voorkeur gaat uit naar hydrocortison als natuurlijk bijnierschors hormoon. Hetzelfde geldt voor cortisonacetaat dat in het lichaam in hydrocortison wordt omgezet. Deze medicatie wordt aangevuld met *mineralocorticoiden* (fludrocortison).
- **Osteoporose** Preventief gebruik van vitamine D en calcium kan de mate van osteoporose beperken.
- **Kinderen en medicatie** De dagelijkse activiteiten en het karakter van het kind hebben invloed op de cortisolbehoefte. Ouders moeten het activiteiten- en stressniveau en de gezondheidssituatie van het kind beoordelen en de medicatie daarop afstemmen. Zowel een chronische onder- als overdosering kan de groei en ontwikkeling van het kind in ongunstige zin beïnvloeden. Tijdens de puberteit moet de ontwikkeling nauwkeurig worden gevolgd met het oog op de veranderende hormoonhuishouding en therapietrouw. Een regelmatige controle door kinderarts-endocrinoloog is noodzakelijk.

## ERFELIJKHEIDSVORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

- **Erfelijkheidsdiagnostiek: familieonderzoek** Er zijn zéér zeldzame erfelijke vormen van de ziekte van Addison (zie *Varianten*). De klinisch geneticus coördineert het familieonderzoek. Patiënten worden verwezen naar één van de klinisch genetische centra (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Fertiliteitsproblemen** Een niet optimale substitutietherapie kan menstruatiestoornissen veroorzaken bij patiënten met de ziekte van Addison. Met een goed ingestelde therapie herstelt de menstruele cyclus zich doorgaans. De auto-immun gerelateerde ziekte van Addison kan gepaard gaan met ovariële insufficiëntie. Hormonaal onderzoek door de gynaecoloog en/of de endocrinoloog is hier geïndiceerd.
- **Zwangerschap** Tijdens de zwangerschap is controle door gynaecoloog en internist-endocrinoloog noodzakelijk, vooral bij hypertensie en braken. De dagelijkse hydrocortisondosis moet meestal in de loop van de zwangerschap licht worden verhoogd. Ook de fludrocortisondosis wordt vaak enigszins aangepast. Het gebruik van DHEA (dehydroepiandrosteron) wordt afgeraden gezien de onbekendheid van mogelijke bijwerkingen bij gebruik in de zwangerschap. De bevalling vindt altijd in het ziekenhuis plaats. Tijdens de bevalling wordt hydrocortison per infuus gegeven. In het geval van een keizersnede wordt het stress-schema zoals bij operaties gehanteerd. Het kind wordt postnataal onderzocht. Bij gebruik van corticosteroïden zal bijnierinsufficiëntie postpartum met name bij de premature neonat kunnen ontstaan. In de praktijk komt dit zelden of nooit voor.
- **Borstvoeding** Moeders die borstvoeding geven, nemen hun hydrocortisondosis na het voeden van de baby in verband met corticosteroïdenafgifte aan de moedermelk. Bij dexamethason is dit niet nodig. Tot bepaalde doseringen is prednison bij de borstvoeding aanvaardbaar. Meer informatie over prednison bij borstvoeding staat in de huisartsenbrochure Dermatomyositis en Polymyositis (zie *Verantwoording*) en het Farmacotherapeutisch Kompas ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).

# Syndroom van Cushing (Hypercortisolisme)

Het syndroom van Cushing (CS) is een zeldzame aandoening, veroorzaakt door overmatige productie van het bijnierschors hormoon cortisol. De bekendste symptomen zijn het vollemaansgezicht, de vetstapeling in vooral de bovenste helft van het lichaam, een dunne kwetsbare huid, striae, blauwe plekken e.c.i., psychische veranderingen, ernstige vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn, hypertensie, osteoporose en bij kinderen een groeistagnatie. De symptomen verschillen per patiënt in aard en ernst. Door het zeldzame karakter van het syndroom en de aanvankelijke vaagheid van symptomen worden klachten in eerste instantie vaak ten onrechte als psychisch of psychosomatisch afgedaan.

In 80-85% van de gevallen wordt het syndroom van Cushing veroorzaakt door een overmaat van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) door een hypofyse-adenoom. ACTH stimuleert de cortisolproductie. Deze variant van het syndroom wordt de *ziekte* van Cushing genoemd.

Het syndroom van Cushing kan ook het gevolg zijn van ectopische ACTH-productie, uit bijvoorbeeld een bronchus- of pancreascarcinoom. Daarnaast zijn er de ACTH-onafhankelijke oorzaken voor het syndroom van Cushing, zoals een cortisol-producerend adenoom of carcinoom van de bijnierschors. Tot slot kan ook een langdurig gebruik van corticosteroiden verschijnselen van het syndroom van Cushing geven.

Cushing bij jonge kinderen is zeldzaam en heeft in de meeste gevallen (60%) een iatrogene oorzaak. Overige oorzaken zijn een adenoom van de hypofyse (20%), een bijniercarcinoom of -adenoom.

Behandeling bestaat uit verwijdering van de tumor. Bij een genormaliseerde hormoonproductie geldt de patiënt dan als genezen. Desondanks houden de meeste ex-Cushingpatiënten klachten.

Na hypofyse- of bijnieroperatie kan zich een secundaire vorm van de ziekte van Addison ontwikkelen, waarbij de patiënt levenslang afhankelijk blijft van glucocorticoïdensubstitutie. Deze patiënten lopen risico op een Addison-crisis, een acute levensbedreigende situatie die ontstaat als de cortisolspiegel onder invloed van ziekte of stress tot een gevaarlijk niveau is gedaald en de standaard dosering hydrocortison ontoereikend is. Een noodinjectie hydrocortison voor het couperen van een (dreigende) Addison-crisis moet daarom altijd dichtbij zijn.

Anders dan bij de ziekte van Addison, worden bij het syndroom van Cushing mineralocorticoïden nog wel aangemaakt, tenzij beide bijnieren zijn verwijderd.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Nederland telt circa 150 tot 200 patiënten met het syndroom van Cushing. De Nederlandse huisarts met een normpraktijk van 2.500 patiënten ziet in zijn/haar carrière waarschijnlijk ten hoogste één patiënt met CS.
- **Leeftijd** De gemiddelde leeftijd van patiënten met het syndroom van Cushing bedraagt 47 jaar, 6% is 65 jaar of ouder. CS komt slechts zeer zelden bij jonge kinderen voor.
- **Geslachtsverdeling** Het syndroom van Cushing komt driemaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

### Erfelijkheid en Etiologie

- **Erfelijkheid** In zeldzame gevallen ligt Multiple Endocriene Neoplasie (MEN) ten grondslag aan CS. Bij deze autosomaal-dominante aandoening kunnen hormoonproducerende tumoren in de bijnierschors, schildklier, hypofyse en pancreas ontstaan. Er zijn verschillende vormen van MEN

(type 1, 2a, 2b). Over MEN is in deze reeks een huisartsen-brochure beschikbaar (zie *Verantwoording*).

- **Etiologie** Het syndroom van Cushing is het klinische beeld dat wordt veroorzaakt door een langdurige blootstelling aan verhoogde cortisolbloedspiegels. Het normale feedback-mechanisme van de hypothalamushypofyse-bijnieras is verstoord.

### Varianten

Bij de ACTH-afhankelijke varianten is er sprake van overstimulatie van de cortisolproductie in de bijnierschors door disproportioneel verhoogde ACTH-spiegels.

Bij de ACTH-onafhankelijke vormen produceert een primair in de bijnierschors gelokaliseerde afwijking een overmaat aan cortisol die de CRH- en ACTH-afgifte (fysiologisch) onderdrukt.



- **ACTH-afhankelijke varianten.** Dit zijn:
  - ziekte van Cushing (80%): overproductie van ACTH door hypofyse-adenoom;
  - ACTH-producerend hypofysecarcinoom;
  - ectopische ACTH-productie door andere tumoren;
  - hyperplasie van de corticotrope cellen.
- **ACTH-onafhankelijke varianten.** Dit zijn:
  - adenomen en carcinomen van de bijnierschors;
  - cortisoloverproductie door beide bijnieren (zeldzaam): hyperplasie of 'gastric inhibitory polypeptide' - afhankelijk Cushing syndroom;
  - iatrogeen (corticosteroiden);
  - pseudo-Cushingsyndroom (hypercortisolisme door fysieke /psychische stress, overgewicht, anorexia nervosa, depressie of chronisch alcoholisme).

### Beloop

- **Prognose** De prognose van patiënten met het syndroom van Cushing is afhankelijk van de oorzaak van het hypercortisolisme. Operatie of behandeling leiden in de meeste gevallen tot sterke verbetering van de klachten. Postoperatief kunnen patiënten (meestal) tijdelijk andere klachten ontwikkelen. Terugkerende tumoren maken soms heroperatie van hypofyse of bijnieren noodzakelijk.

### Diagnose

- **Diagnostiek** Bij een vermoeden van het syndroom van Cushing verwijst de huisarts patiënt naar de endocrinoloog. Het diagnostisch onderzoek verloopt gefaseerd, hierbij

worden verschillende onderzoeken ingezet:

- **Vaststellen van hypercortisolisme** Gangbare diagnostische tests voor screening zijn de 24-uurscortisolurietesting, de dexamethasonsuppressietest en meting van de cortisolwaarde in middernachtspeeksel en middernachtserum.
- **Uitsluiten pseudo-Cushingsyndroom** Hypercortisolisme kan optreden bij fysieke dan wel psychische stress, overgewicht, anorexia nervosa, depressie en chronisch alcoholisme.
- **Differentiatie ACTH-afhankelijk of ACTH-onafhankelijk hypercortisolisme** Na vaststelling van hypercortisolisme wordt het ACTH-gehalte in het bloed bepaald. De ACTH-bloedspiegel kan differentiëren tussen de ACTH-afhankelijke en ACTH-onafhankelijke vorm.
- **ACTH-bron** Bij twijfel over de ACTH-bron volgt bloedafname uit de sinus petrosus door de radioloog. Hiermee kan onderscheid worden gemaakt tussen de ziekte van Cushing (hypofyse-adenoom) en een ACTH-producerende tumor elders in het lichaam.
- **Tumorlokalisatie** Een MRI-onderzoek met contrast van de hypofyse wordt verricht bij patiënten met een ACTH-afhankelijk syndroom van Cushing. Bij 70% van de patiënten wordt een duidelijk adenoom gevonden. Andere beeldvormende technieken, zoals CT- en PET-scan van hals, thorax en abdomen worden ingezet voor de lokalisatie van ectopische ACTH-producerende tumoren, bijvoorbeeld een bronchus- of thymuscarcinoïd of een eilandceltumor van het pancreas. Bij patiënten met een ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing wordt een CT- of MRI-scan van de bijnierregio gemaakt.

## SYMPTOMEN

### Algemeen

De belangrijkste klinische verschijnselen die op het bestaan van het syndroom van Cushing wijzen, zijn vermoeidheid, hypertensie, hypokaliëmie, osteoporose en specifieke uiterlijke kenmerken. Patiënten krijgen van hun omgeving opmerkingen als: "U bent erg veranderd de laatste tijd" en "Wordt het geen tijd om op dieet te gaan?".

### Vaak voorkomende symptomen vóór behandeling

- **Vollemaansgelaat en vetophoping** Klassieke symptomen zijn het vollemaansgelaat en supra-claviculaire en cervicale vetophoping ('buffalo hump'). De bovenste helft van het lichaam wordt zwaarder, terwijl armen en benen opvallend slank blijven en het spierweefsel in de extremiteiten afneemt. Voor een goede beoordeling worden foto's van vroeger vergeleken met het veranderde uiterlijk. Het klinisch beeld vertoont overlap met obesitas en het metaboolsyndroom.

- **Huid** Er is vaak sprake van een dunne, kwetsbare huid met paarsrode striae op borst, buik en armen. De wondgenezing is verslechterd en er ontstaan sneller blauwe plekken. Patiënten hebben vaker acne.
- **Vermoeidheid** Negen van de tien patiënten zijn vaak intens moe. Traplopen of een korte wandeling is erg inspannend. De afnemende spierkracht kan leiden tot een duidelijke invaliditeit met in zeer ernstige gevallen (gedeeltelijke) rolstoelafhankelijkheid tot gevolg.
- **Hypertensie** Door de overproductie van cortisol worden water en zout vastgehouden. Het toegenomen volume en de verhoogde vaatweerstand door glucocorticoïd veroorzaken hypertensie.
- **Infecties** Verhoogde cortisolspiegels kunnen de natuurlijke afweer ontregelen. Door de verminderde weerstand komen aandoeningen als eczeem en neus-, kaak- en bijholte-ontstekingen en andere infecties frequenter voor. De infecties kunnen zeer ernstig tot zelfs lethaal verlopen.

- **Spier- en gewrichtsklachten** Bijna twee op de drie patiënten melden ernstige spier- en gewrichtsklachten. Pijn in nek en schouders, pijn in de heupen, knieën en in de onderrug. Langdurig hoge cortisolbloedspiegels kunnen leiden tot spieratrofie, vooral van de extremiteiten.
- **Osteoporose** Langdurig hypercortisolisme leidt tot osteoporose.
- **Slaapproblemen** Patiënten met het syndroom van Cushing melden problemen met slapen, o.a. inslaapproblemen. De hoge cortisolspiegels spelen daarbij mogelijk een rol.

#### **Overige symptomen vóór behandeling**

- **Diabetes Mellitus** Een overmaat aan cortisol induceert insulineresistentie. Bij mensen met een beperkte alvleesklierreserve kan dat tot uitdrukking komen in het ontstaan van diabetes mellitus.
- **Menstruatie** Amenorroe of oligomenorroe komt voor bij 75% van de premenopauzale vrouwen door onderdrukking van de gonadotrofinesecretie.
- **Virilisatie en gynaecomastie** Virilisatie, in de vorm van o.a. hirsutisme en een lage stem, kan optreden. De symptomen zijn het resultaat van een overmaat aan andere, meestal androgene, steroïde hormonen in de circulatie. Bij mannen wordt gynaecomastie gezien.
- **Seksuele klachten** Overmaat aan cortisol leidt tot verminderde afgifte van de hypofysehormonen, die de geslachtsklieren stimuleren. Bij de man kan dat leiden tot vermindering van de testosteronproductie, waardoor libidoverlies en impotentie optreden. Bijna de helft van de patiënten meldt problemen met seksualiteit.
- **Nierstenen** Een verhoogde calciumuitscheiding in de nieren geeft meer kans op het ontwikkelen van nierstenen. Dit wordt zelden gezien.

#### **Psychologische en psychiatrische problematiek**

- **Effect langdurig hypercortisolisme** Langdurig hypercortisolisme kan een irreversibel effect hebben op het centrale zenuwstelsel met een verminderde stressbestendigheid tot gevolg. Circa de helft van de patiënten heeft last van plotselinge stemmingswisselingen. Patiënten hebben vaker te maken met neuropsychologische afwijkingen, geheugenstoornissen, depressies en soms zelfs suïcidaliteit.

#### **Kinderen**

- **Afbuigende groeicurve** Het is vaak de jeugdarts die naar de huisarts verwijst. Een opvallend kenmerk is een afbuigende groeicurve. Kinderen die zijn genezen van de ziekte van Cushing vertonen in het algemeen inhaalgroei, waarbij de meerderheid een eindlengte bereikt binnen het streeflengtegebied. Als de ziekte optrad in de puberteit, wordt deze streeflengte vaak niet gehaald.
- **Gewichtstoename** Adipositas blijft een lastig te beheersen probleem, ook op de langere termijn.

- **Puberteit** Bij meisjes met de ziekte van Cushing wordt rond de puberteit een toenemende lichaamsbehaarung met een mannelijk patroon gezien. Ook depressieve klachten en een irregulaire menstruatiecyclus met afwisselend oligomenorroe en amenorroe kunnen voorkomen.
- **Schoolprestaties** Succesvol behandelde kinderen kunnen een jaar later, zonder dat sprake is van verwante psychopathologie, toch een significante daling in de schoolprestaties laten zien.

#### **Symptomen na behandeling**

- **Persisterende afhankelijkheid van cortisol** Bij bijna de helft van de patiënten herstelt de hypofyse-bijnieras niet, ondanks succesvolle operatie. Er bestaat dan afhankelijkheid van cortisol in tegenstelling tot een cortisolovermaat vóór de operatie.
- **Glucocorticoïdonttrekkingssyndroom** Na een succesvolle operatie aan hypofyse of één van de bijnieren ontstaat in ieder geval tijdelijk, en soms langdurig (zie boven), afhankelijkheid voor cortisol. Direct na de operatie kan een 'ontwenningfase' optreden. Het afbouwen van de substitutietherapie met corticosteroiden neemt geruime tijd in beslag. Een uitsluitperiode van één tot anderhalf jaar is geen uitzondering. Hoe dichter de hoeveelheid corticosteroiden wordt benaderd die een gezond persoon normaal aanmaakt, hoe kleiner de stappen waarmee verminderd kan worden. Patiënten melden bij het afbouwen een gevoel van extreme lichamelijke moeheid of zwakte, verminderde spierkracht en depressiviteit; ook wel het glucocorticoïdonttrekkingssyndroom genoemd.
- **(Pan)hypopituïtarisme** (Pan)hypopituïtarisme kan optreden als gevolg van transsfenoïdale operatie of radiotherapie. De klinische symptomen van de uitval van de hormoonproductie variëren afhankelijk van de ernst en de uitgebreidheid van de hypofysaire uitval.
- **Diabetes insipidus** Een totale hypofysectomie geeft vaak diabetes insipidus (stoornis in de vrije waterklaring).
- **Groeihormoontekort** Er kan een tekort aan groeihormoon ontstaan. Dit kan zich uiten in moeheid, verminderde spierkracht en uithoudingsvermogen.
- **Fertiliteitsproblemen** Bij selectieve verwijdering van hypofysetumorweefsel en/of radiotherapie kan de gonadotrofinesecretie verstoord worden. Voor zowel mannen als vrouwen zijn fertiliteitsproblemen het gevolg.
- **Status na bilaterale adrenalectomie** Na een dubbelzijdige bijnierextirpatie ontstaat een situatie zoals bij de ziekte van Addison. De patiënt is vanaf dat moment levenslang afhankelijk van substitutietherapie met gluco- en mineralocorticosteroiden.
- **Nelson syndroom** Als na een bilaterale adrenalectomie de hypofyse in volume toeneemt, bestaat de kans op het ontstaan van het syndroom van Nelson. Dit kan zich onder andere uiten in visusstoornissen als gevolg van het

drukken van de tumor op de oogzenuw. De volumewerking op omliggende structuren kan hoofdpijn tot gevolg hebben. Daarnaast vertonen patiënten een opvallend getinte huid door het sterk verhoogde ACTH. Het risico op het syndroom van Nelson wordt mogelijk verlaagd als de patiënt hypofysebestraling ondergaat. Een hypofysectomie kan echter noodzakelijk zijn.

- **Addison-crisis** Bij patiënten met een gestoorde cortisolspiegel, zoals (ex-)Cushingpatiënten kunnen infecties

## BELEID

### *Specialistisch beleid*

- **Hypofysechirurgie** Bij een hypofyse-adenoom is vaak een operatieve ingreep geïndiceerd. De neurochirurg of endocrinoloog informeert patiënt over de risico's van de operatie en eventuele aanvullende bestraling, zoals (pan)hypopituitarisme (diabetes insipidus, fertiliteitsproblemen).
- **Endoscopische transsfenoïdale hypofyse-operatie** Het slagingspercentage van deze operaties ligt op maximaal 70% bij een strikte definitie van 'genezing' en een voldoende lange follow-upduur.
- **Substitutietherapie** Postoperatief wordt patiënt behandeld met een substitutiedosis hydrocortison die geleidelijk wordt afgebouwd. Daarna kan beoordeeld worden of de hypofyse-bijnieras zich volledig herstelt. Klachten van een glucocorticoidonttrekkingsyndroom kunnen optreden (zie *Symptomen na behandeling*).
- **Radiotherapie** Radiotherapie van de hypofyse wordt toegepast bij patiënten bij wie één of meerdere hypofyse-operaties zonder succes zijn gebleven of bij wie een chirurgische ingreep is gecontraïndiceerd vanwege pulmonale of cardiologische problemen. In het geval van de *ziekte* van Cushing waarbij het hypofyseadenoom niet compleet kon worden verwijderd, wordt de hypofyse bestraald (na eventueel eerst verwijdering van de beide bijnieren). Deze aanvullende radiotherapie kan het ontstaan van het syndroom van Nelson echter niet in alle gevallen voorkomen (Nelson syndroom: zie *Symptomen na behandeling*). Remissie van de *ziekte* van Cushing na radiotherapie treedt op bij meer dan 80% van de behandelde patiënten, echter, veelal pas na een periode van maanden tot jaren. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten treedt ook uitval van overige hypofysefuncties op.
- **Groeihormoonsuppletie** Soms ontstaat een groeihormoontekort. Suppletie van groeihormoon kan dan noodzakelijk zijn.
- **Bijnierchirurgie: laparoscopische adrenalectomie** Voor patiënten met een ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing is laparoscopische bijnierresectie geïndiceerd. De chirurg of de uroloog dient patiënt op de mogelijkheid van de minder belastende laparoscopische

met koorts, een operatie, een ongeval of andere stress-situaties leiden tot een acute en extreme daling van de cortisolspiegel: een Addison-crisis (zie *Addison-crisis*, pagina 14).

- **Tumorrecidief** Recidiverende tumoren maken soms heroperatie van hypofyse of bijnieren noodzakelijk.

chirurgie te wijzen, eventueel in een ander centrum.

Meestal volstaat het verwijderen van de bijnier waarin zich een adenoom heeft ontwikkeld.

- **Bijnierchirurgie: bilaterale adrenalectomie** Na niet succesvolle hypofysechirurgie wordt vaak besloten tot het verwijderen van beide vergrote bijnieren. Na een bilaterale adrenalectomie ontstaat een situatie vergelijkbaar met de ziekte van Addison. Het levenslang innemen van bijnierschorshormonen is dan noodzakelijk.
- **Nieuwe ontwikkelingen medicamenteuze therapie** Chirurgie is tot nu toe de gouden standaard. Alternatieven in de vorm van een medicamenteuze behandeling voor het syndroom van Cushing zijn in ontwikkeling.

## ERFELIJKHEIDSVORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

- **Erfelijkheidsdiagnostiek: familieonderzoek** Multiple Endocriene Neoplasie (MEN), een erfelijke vorm van kanker, kan ten grondslag liggen aan het syndroom van Cushing. Bij autosomaal-dominant erfelijke aandoeningen zoals deze, hebben broers en zussen en eventuele kinderen van de patiënt 50% risico op de aandoening. De klinisch geneticus coördineert familieonderzoek. De huisarts kan verwijzen naar één van de klinisch genetische centra (zie *Consultatie en verwijzing*). Over MEN is in deze reeks een huisartsenbrochure beschikbaar (zie *Verantwoording*).
- **Fertiliteitsproblemen** Bij selectieve verwijdering van hypofysetumorweefsel blijft de hypofysaire gonadotrofinesecretie meestal gespaard. Dit is van belang voor patiënten (zowel mannen als vrouwen) met een kindwens. Bij vrouwen met het syndroom van Cushing is de kans op zwangerschap desondanks klein en de kans op miskramen relatief groot.
- **Zwangerschap** De zwangerschap van een (ex-)Cushingpatiënt behoeft de begeleiding van specialisten. De endocrinoloog en gynaecoloog monitoren gezamenlijk de stabiliteit van de patiënt en de groei van het (ongeboren) kind.

# Primair hyperaldosteronisme

Bij primair hyperaldosteronisme (PA) is er sprake van een verhoogde aldosteronproductie door de bijnierschors (zona glomerulosa). Aldosteron bevordert in de distale tubulus de terugresorptie van natrium en de secretie van kalium. Een teveel aan aldosteron veroorzaakt een toename van het extracellulaire volume. Het lichaam verzet zich tegen deze volume-expansie met als gevolg een hogere bloeddruk.

Patiënten met PA hebben in het algemeen een moeilijk te behandelen hypertensie. Dit gaat vaak, maar lang niet altijd, gepaard met hypokaliëmie ten gevolge van persistentend renaal kaliumverlies. Ernstige hypokaliëmie kan gepaard gaan met metabole alkalose. Patiënten kunnen last hebben van moeheid, spierzwakte en krampen, dorst, hoofdpijn, en (vooral nachtelijke) polyurie.

PA is minder zeldzaam dan vroeger werd aangenomen. De ziekte wordt in de helft van de gevallen veroorzaakt door een aldosteron producerend adenoom van de bijnierschors (de ziekte van Conn). Bij de andere helft van de patiënten ligt een (meestal dubbelzijdige) hyperplasie van de bijnierschors aan de aandoening ten grondslag. Heel zelden is een primair maligne tumor of 'glucocorticoid-remediable aldosteronism' (GRA, een autosomaal-dominante erfelijke aandoening) de oorzaak.

Bij de ziekte van Conn is laparoscopische adrenalectomie de behandeling van keuze. Als er sprake is van hyperplasie, bestaat behandeling uit het geven van een mineralocorticoïd receptor antagonist zoals spironolacton of eplerenone.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Prevalentie- en incidentiecijfers zijn niet precies bekend. Eerder werd aangenomen dat slechts 1% van de milde tot ernstige hypertensiegevallen het gevolg is van primair hyperaldosteronisme. Recente studies tonen echter aan dat PA veel vaker voorkomt dan aanvankelijk werd gedacht; bij 5-10% van de hypertensiepatiënten wordt de hoge bloeddruk door PA veroorzaakt.
- **Leeftijd** Primair hyperaldosteronisme treft mensen tussen 20-80 jaar. De zeer zeldzame erfelijke variant GRA openbaart zich op kinder- en jeugdige leeftijd.
- **Geslachtsverdeling** Primair hyperaldosteronisme komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

### Beloop

- **Beloop** In vergelijking met essentiële hypertensie met een vergelijkbaar bloeddrukniveau is de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van primair hyperaldosteronisme hoger.
- **Prognose** Na adrenalectomie is vrijwel altijd sprake van herstel van de kaliumwaarden en in veel gevallen wordt een normale bloeddruk bereikt. Is het syndroom een gevolg van bilaterale hyperplasie, dan is levenslange behandeling met een mineralocorticoïd receptor antagonist geïndiceerd. Afhankelijk van de algehele conditie van patiënt en de ziektegeschiedenis, kunnen goede resultaten met medicatie worden bereikt. Persistent klachten en bijwerkingen van

medicatie kunnen problemen geven. Intensieve begeleiding door bij voorkeur endocrinoloog of internist is gewenst.

### Erfelijkheid en etiologie

- **Erfelijkheid** Een zeer zeldzame erfelijke vorm van primair hyperaldosteronisme die autosomaal-dominant overerft is het 'glucocorticoid-remediable aldosteronism' (GRA).
- **Etiologie** De oorzaak van primair hyperaldosteronisme is onbekend.

### Varianten

- **Verskillende vormen van primair hyperaldosteronisme:**
  - circa 50%: aldosteronproducerend bijniere adenoom (ziekte van Conn);
  - circa 50%: bilaterale hyperplasie (idiopatisch hyperaldosteronisme);
  - sporadisch: primair bijnierschorscarcinoom;
  - sporadisch: GRA.

### Diagnose

- **Diagnostiek** Bij de volgende patiënten wordt geadviseerd te verwijzen naar endocrinoloog of internist voor onderzoek naar primair hyperaldosteronisme:
  - spontane hypokaliëmie:  $K < 3,5$  mmol/L;
  - hypokaliëmie tijdens gebruik diuretica:  $K < 3,0$  mmol/L;
  - hypertensie bij een patiënt met een incidentaaloom van de bijnier;

- hypertensie en primair hyperaldosteronisme bij eerstegraads familieleden;
- therapieresistente hypertensie;
- hypertensie en een positieve familieanamnese van hypertensie op jonge leeftijd of een bloedig CVA op een leeftijd onder de 40 jaar.
- **PAC-test / PRA-test** Onderzoek bestaat in eerste instantie uit meting van de plasma-aldosteronconcentratie (PAC) en de plasmarenine-activiteit (PRA) in het bloed. Een verhoogd plasma-aldosteron in combinatie met een verlaagd renine is verdacht voor primair hyperaldosteronisme. Ter bevestiging volgt een zoutbelastingstest. Is deze afwijkend (d.w.z. dat het plasma aldosteron niet onderdrukbaar is), dan wordt beeldvormend onderzoek gedaan door middel van een CT-scan.
- **DNA-onderzoek** De diagnose GRA wordt gesteld door middel van DNA-onderzoek.

## SYMPTOMEN

### *Symptomen vóór de behandeling*

- **Hypokaliëmie** Door de hypokaliëmie kan een scala aan symptomen ontstaan waaronder moeheid, spierzwakte, paresthesieën, nycturie en ECG-afwijkingen.
- **Vermoeidheid** Patiënten ervaren een bijna invaliderende moeheid.
- **Hypertensie** Veel patiënten met primair hyperaldosteronisme hebben een therapieresistente hypertensie.
- **Zenuw- en spierfuncties** Patiënten hebben ten gevolge van de hypokaliëmie last van spierpijn en krampen. Ook tintelingen en paresthesieën komen voor.
- **Nycturie en polyurie** Patiënten hebben bovenmatige dorst en nycturie.
- **Cardiovasculaire problematiek** Cardiovasculaire problemen kunnen zich uiten in decompensatio cordis, linker ventrikel hypertrofie, cardiale ischemie, CVA en ritmestoornissen.
- **Glucose-intolerantie** Er kan sprake zijn van een verminderde glucosetolerantie of prediabetes.

### *Symptomen na de chirurgische behandeling*

- Na een unilaterale adrenalectomie neemt de overgebleven bijnier de functies over en ook de bloeddruk daalt bij de meeste patiënten (70%) tot normale waarden. In 25% van de gevallen treedt verbetering van de tensie op. De klachten van patiënten zoals die voor de operatie bestonden kunnen verdwijnen, maar het kan geruime tijd duren voordat moeheid en spierproblemen (pijn/krampen) verbeteren. De hypokaliëmie is na een succesvolle operatie meestal snel verdwenen. Bij persisteren van de klachten moet men bedacht zijn op een recidief van het primair hyperaldosteronisme. In principe wordt bij PA nooit een bilaterale adrenalectomie verricht en kan er dus geen Addison-crisis optreden, mits de overgebleven bijnier normaal functioneert. Desalniettemin zal de huisarts altijd bedacht moeten zijn op een Addison-crisis bij een patiënt die in het verleden een unilaterale adrenalectomie heeft ondergaan.

## BELEID

### *Specialistisch beleid*

- **Unilateraal bijnieradenoom** In het geval van een unilateraal bijnieradenoom bestaat behandeling uit het volledig of partieel laparoscopisch verwijderen van de aangedane bijnier. De overgebleven gezonde bijnier neemt in principe de functie over.
- **Bilaterale hyperplasie** De medicamenteuze behandeling bestaat uit een mineralocorticoïd receptor antagonist zoals *spironolacton* of *eplerenone*. Met deze middelen verdwijnt de hypokaliëmie in de meeste gevallen en is zelden kaliumsuppletie nodig. Met spironolacton bestaat de meeste ervaring. Dit medicament werkt krachtig, maar heeft ook meer bijwerkingen dan eplerenone zoals pijnlijke tepels, gynaecomastie, impotentie, gastro-intestinale bezwaren en menstruatiestoornissen zoals een irregulaire menstruatiecyclus. Een mogelijk effect indien ook ACE-remmers gebruikt worden is het verder stijgen van het plasmakalium. Voor een uitgebreid overzicht van de bijwerkingen van mineralocorticoïd receptor antagonisten kan het Farmacotherapeutisch Kompas geraadpleegd worden ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).
- **GRA** Bij het erfelijke GRA normaliseert de aldosteronspiegel door toediening van lage doses glucocorticoïden. Onderdrukking van ACTH door glucocorticoïden verlaagt de bloeddruk en verbetert de hypokaliëmie.

## ERFELIJKHEIDSVORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

- **Erfelijkheidsdiagnostiek: familieonderzoek** Het zeldzaam voorkomende 'glucocorticoid-remediable aldosteronism' (GRA) als oorzaak van primair hyperaldosteronisme is een autosomaal-dominante afwijking. Broers, zussen en eventuele kinderen van de patiënt lopen 50% risico op de aandoening. De klinisch geneticus coördineert het familieonderzoek. De huisarts kan verwijzen naar één van de klinisch genetische centra (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Zwangerschap** Patiënten met een onbehandeld primair hyperaldosteronisme moet een zwangerschap worden ontraden, evenals patiënten die een mineralocorticoïd receptor antagonist gebruiken (spironolacton, eplerone). Na adequate diagnostiek en chirurgische behandeling is zwangerschap geen bezwaar.

# Bijnierziekten: algemeen

## BELEID

### Algemeen

- **Multidisciplinair team** De coördinatie van de zorg is in handen van een multidisciplinair specialistisch team. De samenstelling hiervan kan per centrum verschillen. De hoofdbehandelaar is meestal een endocrinoloog in een universitair medisch centrum. Verpleegkundigen, fysiotherapeuten en maatschappelijk werkers maken meestal deel uit van het expertiseteam. Daarnaast zijn soms een psycholoog, klinisch geneticus en oogarts op consultatieve basis betrokken.
- **Zorgcoördinatie** Een goede communicatie tussen de endocrinoloog, de huisarts en de hulpverleners in de thuissituatie, is van groot belang om patiënten met een bijnierziekte optimaal te kunnen ondersteunen. De patiënt, de huisarts en het multidisciplinaire team kunnen afspraken maken over de zorgcoördinatie (bijvoorbeeld over de rol van de huisarts in acute situaties en bij psychosociale begeleiding).
- **Endocrinoloog** Idealiter is de afdeling endocrinologie 24 uur per dag bereikbaar voor de patiënt. Dit is zeker in de academische centra het geval. Het contact met de endocrinoloog is in de eerste vijf jaar na de diagnose intensief. Frequente controle is noodzakelijk tot de optimale behandelingsstrategie is gevonden. Daarna vindt meestal om de drie maanden een consult plaats. Afhankelijk van de stabiliteit van de klachten wordt de controlefrequentie afgebouwd.
- **Neurochirurg** In het geval van een (ex-)Cushingpatiënt vindt minimaal één postoperatieve poliklinische controle door de neurochirurg plaats. Soms volgt na zes maanden een vervolgspraak.
- **Oogarts** Langdurig hoge cortisolspiegels en langdurig corticosteroidgebruik verhogen de kans op cataract en glaucoom, soms al rond het 40<sup>e</sup> levensjaar. Regelmatige controle is geïndiceerd.
- **Psycholoog** Patiënten met een bijnierziekte, met name Cushingpatiënten, kunnen een psycholoog consulteren vanwege hun hormoongeïnduceerde stemmingswisselingen. Psychische klachten kunnen verergeren door onbegrip van de omgeving. Vanuit de patiënten klinkt steeds vaker de roep om ondersteuning op psychologisch gebied.
- **Psychiater** Langdurig hypercortisolisme kan een irreversibel effect op het centraal zenuwstelsel hebben. Angststoornissen en psychoses kunnen het gevolg zijn. Behandeling van het hypercortisolisme brengt de prevalentie van deze problematiek aanmerkelijk terug.
- **Revalidatiearts** Patiënten ervaren het als stimulerend wanneer zij begeleiding krijgen bij de opbouw van hun fysieke conditie. Een revalidatiearts kan hen goed tijdens eventuele periodes van terugval begeleiden.
- **Apotheker** Patiënten met bijnierziekten hebben veel contact met de apotheek. Zeker in de afbouwfase van

een middel is het voor de patiënt van belang over cortisolvervangende preparaten in exact de juiste doseringen te kunnen beschikken.

- **Fysiotherapie** Patiënten met een bijnierziekte doen een beroep op de fysiotherapeut met het oog op verminderde conditie en spierklachten.
- **Diëtist** Patiënten met de ziekte van Addison vermageren door de verminderde eetlust en de slechte vochtbalans. Kort na de start van de behandeling kan echter sprake zijn van enig overgewicht door een marginale overdosering van corticosteroiden. Bij hypercortisolisme (syndroom van Cushing) geldt een toename van het gewicht door een toegenomen eetlust. Hoewel het gewicht na succesvolle behandeling meestal zal afnemen blijft overgewicht in veel gevallen een lastig te beheersen probleem bij het syndroom van Cushing, ook bij kinderen. Hulp van een diëtist is aangewezen. Patiënten met primair hyperaldosteronisme volgen een natriumarm dieet.
- **Thuiszorg** Circa 25% van de patiënten met het syndroom van Cushing maakt gebruik van thuiszorg. Addison en PA-patiënten doen minder vaak een beroep op thuiszorg. Gezins- of thuiszorg wordt voorafgaand aan het ontslag uit het ziekenhuis geregeld door de verpleegkundige of het maatschappelijk werk op indicatie van de behandelend arts (i.c. de endocrinoloog). Is op een later tijdstip thuiszorg nodig, dan kan de patiënt zelf een indicatie aanvragen, eventueel met steun van de huisarts.

## AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- **Alarmsymptomen** Diarree en braken zijn alarmsymptomen. Ook koorts of lage bloeddruk (collapsneiging) zijn alarmerend. Ze kunnen wijzen op een Addison-crisis. Wanneer een bijnierpatiënt contact opneemt met de huisartsenpraktijk of huisartsenpost dan dienen de assistentes en de (dienstdoende) huisarts op de hoogte te zijn van de urgentiestatus bij deze ogenschijnlijk relatief onschuldige klachten. De dienstdoende huisarts dient met spoed de ernst van de situatie te beoordelen. Zo nodig wordt een spoedvisite afgelegd of de patiënt direct verwezen naar de SEH-afdeling van het ziekenhuis. Het is belangrijk met de behandelend endocrinoloog of kinderarts te overleggen. Omdat snelle toediening van hydrocortison van belang is, kan de (huis-)arts de patiënt instrueren om zelf een noodinjectie toe te dienen (zie *Addison-crisis*, pagina 14).

# Addison-crisis

## **Addison-crisis**

- **Acute situatie** In stress-situaties heeft het lichaam meer cortisol nodig voor een adequate stressrespons. Bij patiënten met de ziekte van Addison en patiënten met een bijnierziekte die een bilaterale adrenalectomie of hypofyse-operatie hebben ondergaan en dus zelf onvoldoende glucocorticoiden aanmaken, kan een stress-situatie daarom leiden tot een relatief tekort aan cortisol, ook als substitutiemedicatie wordt gebruikt. Dit kan een Addison-crisis tot gevolg hebben. Bij een *primaire* bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison) is niet alleen de cortisolsecretie, maar óók de aldosteronsecretie gestoord. Dit verhoogt de kans op een Addison-crisis met ernstige hypovolemie met hypotensie. De standaard substitutietherapie met corticosteroiden is in een dergelijke situatie volstrekt ontoereikend. Een Addison-crisis kan zich ook voordoen bij (ex-)Cushing-patiënten en bij mensen bij wie de bijnierschorsfunctie (nog) niet volledig is hersteld. Een onbehandelde Addison-crisis kan leiden tot shock en uiteindelijk de dood tot gevolg hebben.
- **Oorzaak en symptomen** Een (dreigende) crisis kan ontstaan in de volgende stress-situaties:
  - ziekte of lichamelijk letsel (bijvoorbeeld operatieve ingrepen, infecties/koorts);
  - fysieke inspanning (bijvoorbeeld langdurig intensieve sportprestaties);
  - emotionele spanning (bijvoorbeeld bij het overlijden van een dierbare).
- **Alertheid omgeving** Een crisis kan ook sluipend ontstaan, zoals bij oververmoeidheid en langdurige stress. Voor de patiënt zelf kan de situatie ongemerkt snel acuut worden, bijvoorbeeld doordat de klachten worden geïnterpreteerd als 'buikgriep'. Reden waarom ook de omgeving van de patiënt alert moet zijn op de symptomen van een (dreigende) Addison-crisis:
  - braken, misselijkheid;
  - gebrek aan eetlust, wee gevoel in de maag;

- krampende buikpijn en diarree;
- hoofdpijn;
- pijn in de nek;
- koorts;
- koude rillingen;
- verlaagde bloeddruk;
- slaperigheid, afwezigheid, sufheid;
- collaps, bewustzijnsverlies.

## **Behandeling Addison-crisis**

- **Oraal** Bij een (dreigende) Addison-crisis dient de hoeveelheid (hydro-)cortison te worden opgevoerd. De exacte dosering is afhankelijk van de mate van 'stress'; de dosis verdubbelen of verdrievoudigen.
- **Intramusculair** In het geval van een (dreigende) Addison-crisis waarbij orale intake niet mogelijk is, moet worden gestart met een intramusculaire oplaaddosering glucocorticoiden. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de noodampullen *dexamethason* of *hydrocortison* (Solu-cortef<sup>®</sup>, 100 mg) die de patiënt bij zich draagt. Als deze niet voorhanden zijn, dan dient de huisarts dexamethason i.m. toe:
  - kinderen tot 1 jaar: 1 mg i.m.;
  - kinderen jonger dan 6 jaar: 2,5 mg i.m. (halve ampul van 5 mg/ml);
  - kinderen van 6 jaar en ouder en volwassenen: 5 mg i.m. (hele ampul van 5 mg/ml).(zie ook *Bijlage 1, Stress-schema* en *Bijlage 2, Noodmedicatie*)
- **Twijfel** Bij twijfel over de juiste dosis is het altijd veiliger kortdurend te veel dan te weinig toe te dienen.
- **Tweede lijn** Na toediening van de glucocorticoiden dient zo snel mogelijk te worden overlegd met de behandelend endocrinoloog of, wanneer deze niet bereikbaar is, de afdeling Spoedeisende Hulp van het ziekenhuis. Een ernstige crisis maakt ziekenhuisopname noodzakelijk.



## Medicatie

- **Addison-crisis: levensbedreigend** Addisonpatiënten én patiënten die een bilaterale adrenalectomie of hypofysechirurgie hebben ondergaan, worden gemiddeld eens in de twee jaar geconfronteerd met een (dreigende) Addison-crisis. De meeste patiënten (80%) hebben medicijnen bij zich en een geneesmiddelenpaspoort of SOS-armband. Door de snelheid van het proces is de patiënt zich in veel gevallen niet bewust van de gevaarlijke situatie. De directe omgeving en huisarts dienen daarom daarop attent te zijn en naar gelang de ernst van de situatie te handelen (zie *Addison-crisis*, pagina 14 en *Bijlage 2, Noodmedicatie*).
- **Corticosteroïdengebruik: stress-schema** Bij Addisonpatiënten en (ex-)Cushingpatiënten die corticosteroïden gebruiken, moet de dosering bij stressvolle situaties worden aangepast. Op aanwijzingen van de behandelend arts kan de patiënt zelfstandig de dosis (tijdelijk) veranderen (zie *Bijlage 1, Stress-schema*).
- **Instructie noodinjectie** De specialist begeleidt patiënt en zijn omgeving bij de instructie voor het (zichzelf) toedienen van een noodinjectie, vaak in samenwerking met een verpleegkundige in het ziekenhuis of de thuiszorgorganisatie. Op de website van de Bijnierversing NVACP staan instructiefilms voor een juiste toediening. Als de arts niet kan worden geraadpleegd voor de juiste dosis corticosteroïden, kunnen patiënten het stress-schema op dezelfde website raadplegen: [www.nvacp.nl](http://www.nvacp.nl).
- **Noodpulp hydrocortison** Het is van belang dat bij spoed in de thussituatie ook huisgenoten of andere naasten op de hoogte zijn van de bewaarplek van de noodmedicatie en toebehoren (check houdbaarheidsdatum). Patiënten nemen noodmedicatie mee op reis. In geval van een medische behandeling of operatie elders dient de patiënt of naasten de behandelend arts op de aandoening te attenderen en aan te dringen op het consulteren van behandelend internist of endocrinoloog.
- **Acute situatie(s) op reis; medisch paspoort** Patiënten dragen een (Engelstalig) geneesmiddelenpaspoort en/of medaillon (St. Witte Kruis of SOS). De Bijnierversing NVACP heeft een reisboekje met een schema van de stressniveaus en de juiste corticosteroïden dosering. De bijbehorende richtlijnen in negen talen zet buitenlandse hulpverleners snel op het goede spoor in een acute situatie. (Voor informatie en verkrijgbaarheid van deze documenten, zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Kaliumverhogende medicatie** Mineralocorticoïd receptor antagonisten, zoals spironolacton, ingezet bij de behandeling van bilaterale hyperplasie (primaire hyperaldosteronisme), werken kaliumverhogend. Om hyperkaliëmie te voorkomen, dienen andere kaliumsparende diuretica, kaliumsuppletie of kaliumhoudende voedingsmiddelen (kunstzout) te worden vermeden. Dat geldt met name bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Indien deze middelen toch moeten worden

gecombineerd, dient het kaliumgehalte in het bloed regelmatig te worden gecontroleerd.

- **Kinderen en hydrocortison** De dagelijkse activiteiten en het karakter van het kind hebben invloed op de hoogte van de hydrocortisonspiegel. Ouders moeten het activiteiten- en stressniveau en de gezondheidssituatie van het kind beoordelen en de medicatie daarop afstemmen. Zowel een chronische onder- als overdosering kan de groei en ontwikkeling van het kind in ongunstige zin beïnvloeden. Tijdens de puberteit moet de ontwikkeling nauwkeurig worden gevolgd met het oog op de veranderende hormoonhuishouding en therapietrouw. Een regelmatige controle door kinderarts-endocrinoloog is noodzakelijk. De Bijnierversing NVACP verzorgt op aanvraag 'CareAware kaarten'; hippe kaartjes waarmee ouders en kind de omgeving van het kind (school, sportclubs, partijtjes) op de hoogte kunnen brengen van aandoening, medicijngebruik en risico op Addison-crisis. De kaarten zijn ook geschikt voor volwassenen die hydrocortison gebruiken.
- **Bewust omgaan met medicatie** Het Nederlands Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) heeft met de patiëntenvereniging, specialisten en een patiëntenpanel een brochure ontwikkeld over de medicatie bij onder andere Addison en Cushing. Doel is patiënten te informeren, zodat ze beter kunnen meebeslissen over hun behandeling en bewuster kunnen omgaan met hun medicijnen: [www.medicijngebruik.nl](http://www.medicijngebruik.nl).
- **Griepvaccinatie** Bijnierpatiënten hebben door hun verminderde weerstand een indicatie voor de griepvaccinatie.

## Psychosociale aspecten

- **Bejegening door omgeving** Bijnierziekten worden vaak laat vastgesteld. Een diagnose kan 6 tot 10 jaar uitblijven. In die periode neemt de omgeving de klachten van de patiënt in veel gevallen niet serieus. Bij patiënten met het syndroom of de *ziekte* van Cushing speelt daarbij de fysieke verandering een grote rol. In een tijdsbestek van een jaar verandert het uiterlijk van de patiënt totaal. Dit is ingrijpend. Patiënten kunnen dit ervaren als "het leven moeten leiden in het lichaam van een vreemde". De mensen in de omgeving, inclusief zorgprofessionals, wijten de verandering vaak aan inactiviteit en obesitas. Het stellen van de diagnose is voor de patiënt vaak een enorme opluchting en vormt een erkenning van de jarenlange klachten.
- **Psychologische ondersteuning** Langdurig verhoogde cortisolspiegels, synthetisch of natuurlijk, veroorzaken stemmingswisselingen. Periodes met de sterkste stemmingswisselingen worden gezien bij patiënten met de *ziekte* en het syndroom van Cushing direct postoperatief en bij het veranderen van het medicatieschema. Het normaliseren van de cortisolproductie alléén is niet synoniem aan een klachtenvrij leven.

Ook een acute daling van de aldosteronspiegel bij patiënten met een vorm van primair hyperaldosteronisme (door operatie of medicatie) veroorzaakt stemmingswisselingen.

De patiënt zelf is zich bewust van zijn 'mood swings' en afwijkende gedrag, veroorzaakt door de hormonale disbalans, maar heeft daar geen controle over. De patiënt is gebaat bij een begripvolle benadering door zorgprofessionals en naasten.

- **Werk** Cushing- en PA-patiënten en in mindere mate Addisonpatiënten ervaren door hun ziekte problemen op het werk, vooral door vermoeidheid en gebrek aan conditie. Bij Addisonpatiënten komen concentratie- en geheugenproblemen op de tweede plaats. Cushingpatiënten hebben daarnaast last van pijn en lichamelijke beperkingen. De bedrijfsarts kan een rol spelen bij de advisering en begeleiding van de klachten ten gevolge van de ziekte in relatie tot het werk.

## CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek** Diagnostiek vindt plaats door endocrinoloog of kinderarts, meestal in een universitair medisch centrum.
- **Behandeling en begeleiding** Meestal worden patiënten met bijnierziekten behandeld en begeleid door de endocrinoloog of kinderarts in één van de universitair medische centra. Afhankelijk van de situatie kan ook de behandelaar in een perifeer ziekenhuis bij de zorg betrokken zijn. De neurochirurg (hypofyse) of chirurg voert een eventuele operatie uit. De Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie is recent gestart met een kwaliteitsregister van haar operaties en ingrepen (voor meer informatie: [www.nvvn.org](http://www.nvvn.org)).
- **Erfelijkheid** Voorlichting/advisering via klinisch genetische centra (voor adressen: zie website Vereniging Klinische Genetica Nederland [www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)).
- **Patiëntenvereniging** De Bijnierverseniging NVACP organiseert landelijke en regionale bijeenkomsten voor haar leden, heeft een verenigingsblad en een informatieve website met uitgebreide informatie, ook over de ziekte van Conn en andere vormen van primair hyperaldosteronisme. De site heeft een openbaar forum en iedere aandoening heeft een eigen besloten forum voor leden. Daarnaast zijn een vergelijkende corticosteroidentabel, een stress-schema voor kinderen en noodbrieven in verschillende talen te downloaden. De Bijnierverseniging NVACP heeft vanuit het patiëntenperspectief kwaliteitscriteria opgesteld aangaande het beleid van de endocrinoloog bij de begeleiding en behandeling van patiënten met een ziekte van de bijnier. Zie *Verantwoording* en de website: [www.nvacp.nl](http://www.nvacp.nl).
- **MEE** Stichting MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke handicap, of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders en hun kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer 0900-9998888 (lokaal tarief) of website: [www.mee.nl](http://www.mee.nl).
- **Welder** Welder – voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk- geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie

tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via telefoon: 0900-4800300 (30 cent/ minuut) of website: [www.weldergroep.nl](http://www.weldergroep.nl).

### Achtergrondinformatie

- *Via het documentatiecentrum op de website van Bijnierverseniging NVACP ([www.nvacp.nl](http://www.nvacp.nl)) zijn boeken, onderzoeksrapporten en brochures te downloaden of te bestellen:*
  - Boekje 'Diagnose: Bijnierschorsinsufficiëntie' L.V. Mijnders en Dr. P.M.J. Zelissen. Uitgave Bijnierverseniging NVACP (ISBN 90-77273-01-8, 2003). *Een aanvulling op de serie Addisonpatiënten in Nederland. Op een voor een leek begrijpelijke manier wordt uitgelegd wat het hebben van de ziekte van Addison en het risico op een Addison-crisis inhoudt, voor zowel patiënt als zijn/haar omgeving.*
  - 'Het syndroom van Cushing'. Uitgave Bijnierverseniging NVACP (2001).
  - Brochure 'Medicijngebruik bij Addison, Cushing en AGS' Uitgave DGV/NVACP. *De brochure geeft informatie over de behandeling met medicijnen bij Addison, Cushing en AGS, waardoor patiënten beter kunnen meebeslissen over hun behandeling en bewuster met hun medicijnen kunnen omgaan. De noodinstructie en de crisiskaart zijn bij de brochure ingesloten.*
  - Brochure 'DHEA substitutie bij ziekte van Addison' K. Stender en N.A. Winters. *Een uitgave van de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen in opdracht van Bijnierverseniging NVACP. Begeleider: Prof.Dr. J.A.M. Raaijmakers, Farmacoepidemiologie en –therapie. Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.*
  - Brochure 'Corticosteroiden en psyche, interactie en gevolgen', uitgave Bijnierverseniging NVACP door L.V. Mijnders en Dr. J. Oomen (2002). *Gevolgen van langdurig corticosteroidengebruik worden vaak onderschat, zowel door de sociale omgeving van de patiënt als door zorgverleners.*

- Brochure '44 Vragen en Antwoorden'. *Een selectie uit de bijna honderd vragen die in de afgelopen tien jaar ingestuurd en beantwoord werden door de medisch adviseurs van Bijnierverseniging NVACP.*
- Brochure 'SOS, een Addison-crisis op reis. Wat dan?'
- Brochure 'Botontkalking', uitgave Bijnierverseniging NVACP.
- Crisiskaartje 'Deze patiënt heeft bijnierschorsinsufficiëntie etc.'
- 'CareAware kaarten' *Jeugdige Addisonpatiënten kunnen hiermee zelf hun omgeving op de hoogte brengen van hun aandoening en hydrocortisongebruik.* Uitgave Bijnierverseniging NVACP.
- Instructie noodinjectie bij Addison-crisis op roodgekleurde dubbelzijdige A4.
- DVD Noodinjectie bij een Addison-crisis. *De instructie wordt weergegeven in de talen Nederlands, Duits, Engels, Frans, Spaans, Italiaans, Turks, Hindoestaans en Arabisch.*
- 'Zorgboek Hypofyse-aandoeningen' van Stichting September. 2009. ISBN 9086480551. *Het zorgboek is bedoeld voor mensen met hypofyse-aandoeningen, maar ook voor naasten en hulpverleners. De diagnose, behandelingen en psychosociale onderwerpen, maar ook zakelijke aspecten zoals verzekeringen, werk en financiën worden besproken. Het boek is opgezet als een wegwijzer: bij elk onderwerp wordt aangegeven welke hulpverlener of organisatie hulp kan bieden.*
- Boek 'Endocrinologie' door E.P. Krenning. 2007. ISBN 9035229363.
- 'Info' is het verenigingsblad van de patiëntenvereniging. *Leden krijgen het blad drie maal per jaar gratis toegestuurd. Oude uitgaven zijn in te zien op de website.*
- Strooifolder Ziekte van Addison, 'U ziet er goed uit. Wat bent u bruin!'
- DVD of video 'Een wankel evenwicht, Ziekte van Addison'
- Strooifolder Ziekte van Cushing, 'U bent ook wel erg veranderd de laatste tijd. Wordt het geen tijd om op dieet te gaan?'
- DVD of video 'Leven in onzekerheid, Cushing'
- Strooifolder Ziekte van Conn, 'Hoge bloeddruk die niet goed te behandelen is?'
- Brochure 'Cushingpatiënten in Nederland' door M. Knapen en P. Puts van de Stichting Social Research en Prof. Dr. A. Hermus van het UMC St. Radboud Nijmegen (2000, 158 pagina's). *Deze uitgave bevat de resultaten van een grootschalig onderzoek van de Bijnierverseniging NVACP onder 325 (ex-)Cushingpatiënten.*

*Ook de Nederlandse UMC's hebben patiëntbrochures over bijnieraandoeningen.*

# Literatuurlijst

---

1. Aron DC, Schnall AM, Scheeler LR. Cushing's syndrome and Pregnancy. *Am J Obst & Gynec.* 1990; 162 (1) : 244-52.
2. Bocca G, Voorhoeve PG, Delemarre-van de Waal HA. Het syndroom van Cushing bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006; 150:2345-9.
3. De Herder WW, Van der Lely AJ, De Jong FH, Lamberts SWJ. Syndroom van Cushing; optimaliseren van de diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996; 140:1449-54.
4. De Herder WW, Van der Lely AJ, Lamberts SWJ. Verworven hypopituitarisme bij volwassenen; diagnostiek en optimalisatie van substitutietherapie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996;140:1432-6.
5. Delamarre-Van de Waal HA, Bocca G, Cohen-Kettenis PT, et al. Hoofdstuk 12 Hypercortisolisme in: *Kinderendocrinologie uit de reeks Praktische Kindergeneeskunde.* Bohn Stafleu van Lochum, Houten, 2006. ISBN 90 313 4011 X.
6. Feelders RA, De Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, et al. Pasireotide Alone or with Cabergoline and Ketoconazole in Cushing's Disease. *N Engl J Med.* 2010; 362:1846-8.
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case Detection, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (9):3266-81.
8. Heijmans MJWM, Rijken PM. De impact van de ziekte van Addison, het syndroom van Cushing of AGS op het dagelijks leven en de zorg. *Onderzoek NIVEL.* 2006.
9. Kempers MJE, Lenders JWM, Outhusden L van, et al. Systematic Review: Diagnostic Procedures to Differentiate Unilateral From Bilateral Adrenal Abnormality in Primary Aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009; 151(5): 329-37.
10. Meirackeren AH van den, Deinum J. Primair hyperaldosteronisme. *Stand van zaken.* *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003; 147:1580-5.
11. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, Rawson E, Vaituzis AC, Stratakis CA, Chrousos GP. Children Experience Cognitive Decline Despite Reversal of Brain Atrophy One Year After Resolution of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5):2531-6.
12. Mijnders LV, Oomen HAPC. Corticosteroiden en psyche, interactie en gevolgen. *Uitgave Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten NVACP.*
13. Mijnders LV en Zelissen PMJ. Diagnose: Bijnierschorsinsufficiëntie. *Uitgave Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten NVACP.*
14. Milliez P, Girerd S, et al. Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients with Primary Aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(8): 1243-8.
15. Mulatero P, Stowasser M, Loc KC, et al. Extensive Personal Experience Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(3):1045-50.
16. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1526-40.
17. Rossi GP, Bernini G, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1.126 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(11): 2293-300.
18. Tiemensma J, Biermasz NR, Middelkoop HAM, Van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM. Increased Prevalence of Psychopathology and Maladaptive Personality Traits after Long-Term Cure of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:E129-E141.
19. Van Aken MO, Feelders RA, De Jong FH, Pereira AM, Lamberts SWJ, De Herder WW. Syndroom van Cushing. I. Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006; 150: 2359-64.
20. Van Aken MO, Feelders RA, Van der Lely AJ, Romijn JA, Lamberts SWJ en De Herder WW. Syndroom van Cushing. II. Nieuwe behandelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150:2365-9.
21. Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, Van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JWA, Roelfsema F, Lamberts SWJ, Romijn JA. Quality of Life in Patients after Long-Term Biochemical Cure of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3279-86.

# Bijlage

## Bijlage 1 Stress-schema corticosteroïdengebruik Addisonpatiënten en (ex-)Cushingpatiënten

### Mate van stress

**Geringe stress** Geringe stress is bijvoorbeeld een grieperig gevoel zonder koorts.

**Matige stress** Matige stress ontstaat bij lichte koorts tussen 37,5°C en 38,5°C, braken en/of diarree, vaccinatie, griep of andere infectie, examens.

**Ernstige stress** Ernstige stress ontstaat bij hoge koorts (> 38,5°C), operatie, kaakchirurgie, ongeval of verwonding.

**Sporten** De patiënt die één of enkele malen per week een sport beoefent die een grote lichamelijke inspanning vereist (tennis, voetbal, atletiek), dient in principe vooraf (1 uur) een extra dosis hydrocortison te gebruiken, vooral als de patiënt zich na de sport volkomen 'uitgeteld' voelt.

### Advies

Bij **geringe stress** is een geringe verhoging van de normale dosis hydrocortison noodzakelijk. Een verhoging van de gemiddelde dagdosis met 10% volstaat.

Bij **matige stress** krijgt de patiënt een dubbele dosis (volwassenen) of driedubbele dosis (kinderen).

Bij **ernstige stress** dient de dosis verdrievoudigd (volwassenen) of vervijfvoudigd (kinderen) te worden.

**Sporten** De dosering wordt bepaald in overleg met de behandelend specialist.

Bij zeer warm weer dreigt snel uitdroging. Patiënten wordt ontraden bij die omstandigheden te gaan sporten.

Dit stress-schema dient als voorbeeld. Het schema kan verschillen per centrum.

### Bijlage 2 Noodmedicatie bij een (dreigende) Addison-crisis

In geval van een (dreigende) Addison-crisis dient een intramusculaire injectie met corticosteroïden te worden toegediend. De meest gebruikte inspuitbare corticosteroïdpreparaten zijn:

- Solu-Cortef<sup>®</sup> (Act-O-Vial<sup>®</sup>) in een verpakking met een zgn. tweekamer-ampul. De bovenste kamer bevat oplosmiddel, de onderste kamer bevat 100 mg hydrocortison in poedervorm. Solu-Cortef<sup>®</sup> moet altijd bij kamertemperatuur worden bewaard!
- Hydrocortison verpakt als 2 ampullen: de ampul met rode dop bevat 100 mg hydrocortison en de ampul met de gele dop bevat 2 ml vloeistof.
- Prednison 25 mg (poeder met 1 of 2 ml oplosmiddel), dit is hetzelfde als Di-Adreson-F aquosum<sup>®</sup>.
- Dexamethason in ampullen van 5 mg/ml.

Is de behandelend specialist niet bereikbaar voor informatie over de juiste dosis corticosteroïden, dan kunnen patiënten het stress-schema op website van de patiëntenvereniging raadplegen: [www.nvacp.nl](http://www.nvacp.nl). Op deze website staat ook een video-instructie voor de noodinjectie. Het UMC St. Radboud heeft ook een video-instructie: [www.umcn.nl/Zorg/Ziektebeelden/Pages/Addison.aspx](http://www.umcn.nl/Zorg/Ziektebeelden/Pages/Addison.aspx).

Noot voor de huisarts: 100 mg hydrocortison (Solu-Cortef<sup>®</sup>) is equivalent aan 25 mg prednisolon of 2,5 mg dexamethason.

# Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Bijnierversing NVACP, de Vereniging Samenwerkende Ouder-en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Deze brochure maakt deel uit van een reeks. De beschikbare informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen zijn te downloaden via [www.nhg.org](http://www.nhg.org) en [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl). Mocht u een brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

## **Bijnierversing NVACP**

De Bijnierversing NVACP is een patiëntenvereniging voor mensen met bijniereaandoeningen. De vereniging verstrekt betrouwbare en praktische informatie over bijnierziekten, zowel op de website als in publicaties. De vereniging heeft tal van forums, organiseert lotgenotencontact, laat onderzoek doen en verricht belangenbehartiging. Doel is bijdragen aan een betere kwaliteit van leven voor patiënten met een bijnierziekte.

## **Documentatiecentrum Bijnierversing NVACP**

Heelderweg 12  
6097 EX HEEL  
Telefoon: 047 557 26 03  
Telefoon: 0800 682 2765 (gratis)  
E-mail: [documentatie@nvacp.nl](mailto:documentatie@nvacp.nl)

## **Secretariaat Bijnierversing NVACP**

Postbus 174  
3860 AD NIJKERK  
Telefoon: 033 247 14 60  
Telefoon: 0800 682 2765 (gratis)  
Email: [secretaris@nvacp.nl](mailto:secretaris@nvacp.nl)  
[www.nvacp.nl](http://www.nvacp.nl)

## **Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)**

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties – voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter – samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP  
Koninginnelaan 23  
3762 DA SOEST  
Telefoon: 035 603 40 40  
Fax: 035 602 74 40  
E-mail: [vsop@vsop.nl](mailto:vsop@vsop.nl)  
[www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)

## **Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardenontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

## **Nederlands Huisartsen Genootschap**

Postbus 3231  
3502 GE UTRECHT  
Telefoon: 030 282 35 00  
Fax: 030 282 35 01  
E-mail: [info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

## **Redactie**

Mevrouw C.W. van Breukelen BSc, coördinator Zeldzame Aandoeningen VSOP  
Mevrouw drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG n.p./auteur VSOP  
Mevrouw J.E.M. van Kats, freelance auteur VSOP  
Mevrouw drs. S. Oude Vrielink, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG  
Mevrouw E. van Veldhuizen, secretaris Bijnierversing NVACP  
Mevrouw drs. J.A. Willemse, beleidsmedewerker zeldzame aandoeningen en zorg VSOP  
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG

De tekst is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van: prof. dr. J.W.M. Lenders, hoogleraar Vasculaire Geneeskunde UMC St Radboud, Nijmegen, dr. A.M. Pereira, internist-endocrinoloog LUMC, Leiden, prof. dr. B.C. Wolffenbuttel, hoogleraar Endocrinologie en Stofwisselingsziekten UMCG, Groningen.

De inhoud van deze brochure valt onder de verantwoordelijkheid van de Bijnierversing NVACP, de VSOP en het NHG. Deze brochure is mede mogelijk gemaakt door de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2011

