

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/53164> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Andela, C.D.

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

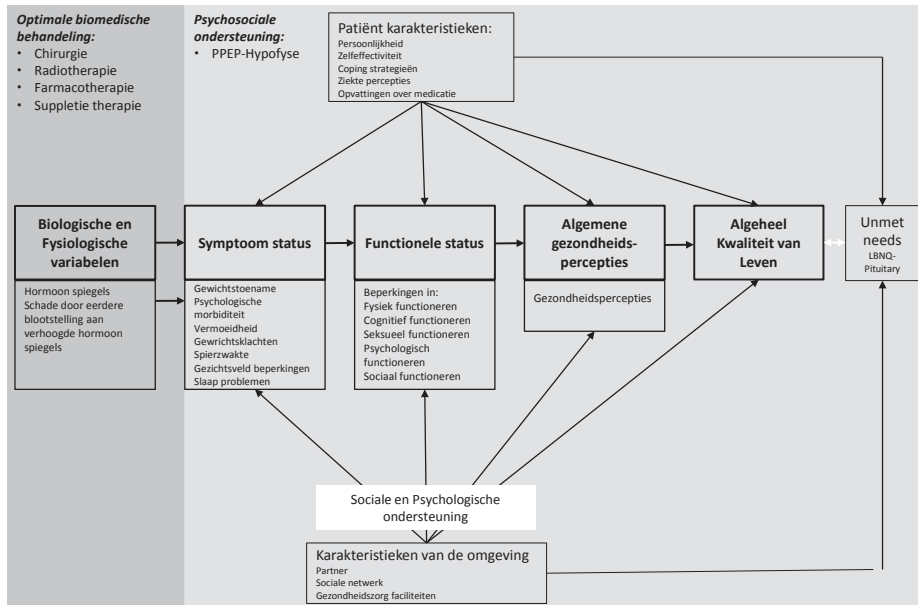
Issue Date: 2017-09-28

CHAPTER 16

Nederlandse samenvatting



Patiënten met een hypofyse ziekte in een stabiele medische conditie laten aanhoudende morbiditeit zien. Dit proefschrift beschrijft de gezondheidsuitkomsten van deze patiënten vanuit een biopsychosociaal model, met biologische en fysiologische uitkomstmaten aan de ene kant en maten voor de gezondheidspercepties aan de andere kant, volgens het Wilson-Cleary model (1) (Figuur 1).



Figuur 1. Wilson en Cleary model uitgewerkt voor hypofyse ziekten.

Deel I: Lange termijn effecten van de ziekte van Cushing op het menselijke brein

Bestaande literatuur over het brein van patiënten met actieve ziekte van Cushing laat zien dat er bij deze groep patiënten sprake is van een kleiner volume van de hippocampus, meer cerebrale atrofie, een kleiner volume van het cerebellum (bilateraal) en verminderde neurochemische activiteit in de frontaal kwab en de thalamus. Functionele MRI in volwassenen met actieve ziekte van Cushing waarbij gebruik werd gemaakt van een emotionele gezichten taak toonde verminderde activiteit in de linker anterieure superieure temporale gyrus en verhoogde activiteit in frontale, mediale, en subcorticale gebieden. Longitudinaal onderzoek laat zien dat na behandeling voor hypercortisolisme, het volume van de hippocampus en de neurale activiteit toeneemt en dat atrofie van het brein afneemt. Cross-sectioneel onderzoek bij patiënten na langdurige remissie van de ziekte van Cushing, laat geen verschil zien in het volume van de hippocampus tussen patiënten en gezonde controlepersonen. Echter bij de

patiënten groep was er wel sprake van een verminderde totale hoeveelheid grijze stof (corticaal en subcorticaal), een dunnere cortex en neuro-chemische afwijkingen. De gevonden veranderingen in het brein bleken geassocieerd te zijn met klinische karakteristieken (bijv. duur van blootstelling aan hypercortisolisme, plasma cortisol, cortisol in urine) en gedragsmatige uitkomsten, zoals geheugen en stemming (Functionele status) (**Hoofdstuk 2**).

In een onderzoek uitgevoerd op onze afdeling werden patiënten na langdurige remissie van de ziekte van Cushing vergeleken met controlepersonen die gelijk waren voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. Dit onderzoek laat zien dat patiënten kleinere grijze stof volumes hadden in de anterieure cingulate cortex en grotere grijze stof volumes in de linker posterieure kwab van het cerebellum in vergelijking met de controlepersonen. De patiënten rapporteerden eveneens meer depressieve klachten, angst, sociale fobie, apathie en cognitieve klachten. De gevonden veranderingen in het brein waren echter niet gerelateerd aan de gerapporteerd psychologische morbiditeit (**Hoofdstuk 3**). Een functionele MRI analyse in dezelfde groep patiënten en controlepersonen laat zien dat patiënten een verminderde activiteit hadden in de ventromediale prefrontale cortex tijdens het verwerken van emotionele gezichten (i.v.m. vervormde gezichten), waarbij er geen verschil was in amygdala activiteit. Tevens laat een post-hoc analyse zien dat er een verminderde functionele koppeling was tussen de ventromediale cortex en de posterieure cingulate cortex. Net zoals bij de observaties van hoofdstuk 3, werden er geen associaties gevonden tussen activiteit in het brein en gerapporteerd psychologische morbiditeit (**Hoofdstuk 4**). De observaties beschreven in hoofdstuk 2-4 suggereren dat de eerdere blootstelling aan hypercortisolisme mogelijk heeft geleid tot veranderingen in het brein. Echter, de beschreven studies waren allen cross-sectioneel, waardoor er geen definitieve conclusie kan worden getrokken over het bestaan van een causaal verband.

Deel II: Klinische implicaties van bijnier insufficiëntie

In **Hoofdstuk 5** hebben we een nieuwe methode om cortisol te meten over een lange periode geëvalueerd. Hiervoor hebben we cortisol gemeten in hoofdhaar bij patiënten die behandeld werden voor bijnier insufficiëntie. We vonden dat patiënten met hydrocortison suppletie therapie voor bijnier insufficiëntie hogere haar cortisol niveaus hadden dan patiënten met een hypofyse ziekte zonder bijnier insufficiëntie en gezonde controlepersonen. Zoals verwacht bleek dat een hogere hydrocortison dosis geassocieerd was met hogere haar cortisol niveaus. Uit aanvullende analyses bleek dat mannen met bijnier insufficiëntie hogere haar cortisol niveaus hadden in vergelijking met vrouwen, terwijl zij dezelfde dosis gebruikten. Dit verschil tussen mannen en vrouwen werd niet gezien bij patiënten met een hypofyse aandoening zonder bijnier insufficiëntie en gezonde controlepersonen. Bij de mannelijke patiënten waren hogere haar cortisol niveaus geassocieerd met een hogere Body Mass Index (BMI). Deze observaties zouden een milde overbehandeling met hydrocortison kunnen suggereren, met name bij mannen.

In hetzelfde cohort als beschreven in hoofdstuk 5 werd vervolgens onderzocht of systemische cortisol blootstelling gemeten in hoofdhaar geassocieerd was met de door patiënten gerapporteerde kwaliteit van leven (**Hoofdstuk 6**). In dit hoofdstuk staat beschreven dat patiënten met bijnier insufficiëntie meer beperkingen in kwaliteit van leven rapporteren in vergelijking met gezonde controlepersonen. Het bleek dat een hogere hydrocortison inname was geassocieerd met meer beperkingen in kwaliteit van leven. Slechts enkele correlaties werden gevonden tussen haar cortisol niveaus en kwaliteit van leven. Deze bevindingen suggereren dat beperkingen in kwaliteit van leven bij patiënten met bijnier insufficiëntie niet *per se* gerelateerd zijn aan een hogere cortisol blootstelling als gevolg van hydrocortison suppletie therapie.

In **Hoofdstuk 7** is het cognitief functioneren onderzocht van patiënten met bijnier insufficiëntie die behandeld werden met hydrocortison suppletie therapie. De resultaten laten zien dat patiënten slechter presteerden op geheugen taken en executieve functie taken in vergelijking met gezonde controlepersonen die gelijk waren voor leeftijd, geslacht en opleiding. Bij de vergelijking tussen patiënten die hun gebruikelijke dosis hydrocortison hadden ingenomen en patiënten die hun hydrocortison inname hadden uitgesteld werd geen direct verschil in het cognitief functioneren gezien. Daarnaast was gerapporteerde psychologische morbiditeit geassocieerd met een verslechtering in het visuele geheugen en executief functioneren. In **Hoofdstuk 8** staat beschreven dat patiënten met bijnier insufficiëntie die behandeld worden met hydrocortison suppletie therapie meer psychologische morbiditeit rapporteren en meer beperkingen in kwaliteit van leven in vergelijking met gezonde controlepersonen. Er werden geen verschillen gevonden op persoonlijkheidstrekken. In overeenstemming met de resultaten beschreven in hoofdstuk 6, was een hogere hydrocortison inname geassocieerd met een hogere prevalentie van maladaptieve persoonlijkheidstrekken, meer psychologische morbiditeit en meer beperkingen in kwaliteit van leven.

Deel III: De volgende stap in het verbeteren van kwaliteit van leven bij hypofyse ziekten

Bestaande literatuur over kwaliteit van leven van patiënten met een hypofyse ziekte laat zien dat kwaliteit van leven sterk negatief beïnvloed wordt door de hypofyse ziekte, waarbij patiënten met acromegalie of de ziekte van Cushing het meest aangedaan lijken. In de literatuur wordt er gebruik gemaakt van veel verschillende vragenlijsten om kwaliteit van leven te meten. Een relatief klein aantal studies heeft interventies geëvalueerd om kwaliteit van leven te verbeteren, waaronder farmaceutische en chirurgische interventies. Het aantal studies dat kwaliteit van leven heeft onderzocht bij (nog) niet behandelde patiënten is vrij klein en slechts enkele studies hebben kwaliteit van leven onderzocht bij patiënten na langdurige follow-up. De oorzaak voor de blijvende klachten na behandeling lijkt multifactorieel te zijn, gezien de variatie aan somatische, psychologische en omgevingsfactoren die van invloed zijn op kwaliteit van leven. Een van de psychologische factoren die van invloed is op kwaliteit

van leven, is negatieve ziekte percepties (**Hoofdstuk 9**). Daarnaast is het zo dat een groot gedeelte van de patiënten met een hypofyse aandoening levenslang medicatie nodig heeft. Volgens de theorie van het 'Extended Common-Sense Model' (zie hoofdstuk 1), hebben zowel ziekte percepties, als de opvattingen over de behandeling invloed op kwaliteit van leven. In **Hoofdstuk 10** zijn daarom de opvattingen over de medicatie onderzocht bij patiënten met acromegalie. De resultaten laten zien dat sterkere opvattingen over de noodzaak van het gebruiken van somatostatine analogen geassocieerd is met het toeschrijven van meer klachten aan de ziekte, het ervaren van meer negatieve consequenties en een slechtere ziekte-specifieke kwaliteit van leven. Het hebben van meer zorgen over de mogelijke bijwerkingen van somatostatine analogen is geassocieerd met het ervaren van meer fluctuaties in de klachten.

In **Hoofdstuk 11** werd gebruik gemaakt van focus groep gesprekken om kwaliteit van leven van patiënten met een hypofyse ziekte verder in kaart te brengen. Onderwerpen die tijdens de gesprekken naar voren kwamen, die tot op heden niet in ziekte-specifieke kwaliteit van leven lijsten zijn opgenomen, waren problemen met het gezichtsveld, problemen rondom een kindwens, angst om flauw te vallen, angst dat de hypofyse tumor weer terug komt, paniek, aanhoudende gedachten, problemen met een veranderde persoonlijkheid, boosheid, jaloezie, verdriet, frustratie, moeilijkheden bij de communicatie over de aandoening, onbegrip vanuit de omgeving en een kleiner sociaal netwerk. Factoren die mogelijk van invloed zijn op kwaliteit van leven waren minder efficiënte coping strategieën, negatieve ziekte percepties, negatieve opvattingen over de medicatie en 'unmet needs' met betrekking tot de zorg. Naast focus groep gesprekken met patiënten hebben we ook focus groep gesprekken gevoerd met partners van patiënten, omdat dit vaak de belangrijkste persoon in iemands omgeving is (**Hoofdstuk 12**). In de gesprekken met partners kwam naar voren dat zij zich zorgen maken over de hypofyse ziekte en negatieve opvattingen hebben over de medicatie. Zij ervaren uitdagingen in het omgaan met de gevolgen van de ziekte, problemen in de relatie, sociale problemen en 'unmet needs' met betrekking tot de zorg.

Op basis van de focus groep gesprekken met patiënten (Hoofdstuk 11) hebben we vervolgens een ziekte-specifieke vragenlijst ontwikkeld en geëvalueerd (**Hoofdstuk 13**). Deze vragenlijst meet in hoeverre patiënten belast worden door hun ziekte en in hoeverre zij behoefte hebben aan ondersteuning/hulp van gezondheidszorgprofessionals. Deze vragenlijst heet de *Leiden Bother and Needs questionnaire for pituitary disease (LBNQ-Pituitary)*. Deze lijst bevat 26 items en 5 subschalen; stemmingsproblemen, negatieve ziekte percepties, problemen in het seksueel functioneren, fysieke en cognitieve problemen, problemen in het sociaal functioneren. De resultaten laten zien dat de subschalen betrouwbaar zijn. De validiteit van de vragenlijst werd vastgesteld door de verkregen correlaties tussen de LBNQ-Pituitary en andere gevalideerde vragenlijsten.

Tot slot werd in hoofdstuk 14 een zelfmanagement programma voor hypofyse patiënten en hun partners ontwikkeld en geëvalueerd. Het Patiënt en Partner Educatie Programma voor

hypofyse ziekten (PPEP-Hypofyse) is gebaseerd op een gestandaardiseerd zelfmanagement programma voor patiënten en partners met verschillende chronische ziekten (PPEP4ALL) (2). De resultaten laten zien dat de stemming van patiënten die het PPEP-Hypofyse volgde na elke sessie verbeterde, behalve tijdens sessie 1. Bij de partners verbeterde de stemming alleen tijdens de laatste drie sessies. Na het volgen van PPEP-Hypofyse rapporteerden patiënten meer zelfeffectiviteit en dit was ook na 6 maanden nog steeds zichtbaar. Daarnaast rapporteerden patiënten minder belast te worden door stemmingsproblemen direct na PPEP-Hypofyse, maar na 6 maanden keerde dit weer terug naar het begin niveau. Na PPEP-Hypofyse rapporteerden partners meer vitaliteit en dit effect was na 6 maanden nog steeds zichtbaar. Daarnaast geven partners 6 maanden na PPEP-Hypofyse aan minder depressieve klachten te hebben en meer controle over de behandeling te ervaren.

Slotopmerkingen

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

- Patiënten na langdurige remissie van die ziekte van Cushing structurele en functionele veranderingen hebben in het brein die gepaard gaan met psychologische morbiditeit.
- Patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie worden blootgesteld aan verhoogde systemische cortisol niveaus zoals cortisol niveaus gemeten in hoofdhaar.
- Mannelijke patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie hebben hogere haar cortisol niveaus dan vrouwelijke patiënten terwijl zij dezelfde dosis gebruiken.
- Patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie psychologische morbiditeit rapporteren en beperkingen in kwaliteit van leven.
- In patiënten met bijnier insufficiëntie zijn beperkingen in kwaliteit van leven geassocieerd met een hogere hydrocortison inname en worden minder gereflecteerd door cortisol niveaus gemeten in hoofdhaar.
- Patiënten die behandeld worden met hydrocortison voor bijnier insufficiëntie laten milde cognitieve beperkingen zien in het geheugen en executief functioneren.
- Bij patiënten met bijnier insufficiëntie een hogere hydrocortison inname geassocieerd is met meer psychologische morbiditeit, meer maladaptieve persoonlijkheidstrekken en meer beperkingen in kwaliteit van leven.
- Patiënten met een hypofyse ziekte rapporteren beperkingen in kwaliteit van leven, die verbeteren na behandeling, maar niet lijken te normaliseren.

- Meer zorgen en sterke opvattingen over de noodzaak van medicatie in patiënten met acromegalie zijn geassocieerd met negatieve ziekte percepties en slechtere ziekte-specifieke kwaliteit van leven.
- Partners van patiënten met een hypofyse ziekte rapporteren een negatieve impact op hun dagelijks leven.
- Patiënten rapporten meer zelfeffectiviteit na het volgen van PPEP-Hypofyse.
- Partners van patiënten rapporteren een positief effect op aspecten van hun kwaliteit van leven na het volgen van PPEP-Hypofyse.

De studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat ondanks dat patiënten in een stabiele medische conditie zijn, er gezondheidskwesaties kunnen zijn op elk niveau van het Wilson-Cleary model (1). Door gebruik te maken van dit model wordt inzichtelijk dat de aanhoudende klachten verklaard en/of veroorzaakt kunnen worden door problemen in elke stadium van dit model. Hiermee geeft het ook inzicht in de grote variatie aan klinische uitkomsten tussen patiënten, waarbij sommige patiënten bijna dagelijks te kampen hebben met ernstige beperkingen, terwijl anderen dit niet ervaren of slechts licht zijn aangedaan. Het benadrukt dat een verbetering in kwaliteit van leven bij patiënten met een hypofyse ziekte optimale biomedische behandeling vraagt om zo de cascade aan verbeteringen in gezondheidsuitkomsten in gang te zetten. Verdere verbetering in kwaliteit van leven kan worden bevorderd door een hypofyse-specifiek zorgpad, waar PPEP-Hypofyse deel van uitmaakt. Op deze manier kunnen zowel karakteristieken van patiënt, als van de (gezondheidszorg) omgeving positief worden beïnvloed, met het uiteindelijke doel kwaliteit van leven van patiënten met een hypofyse ziekte te optimaliseren.

REFERENTIES

- (1) Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995 Jan 4;273(1):59-65.
- (2) Kamminga N, Bustraan J. PPEP4All: Zelfmanagementprogramma voor chronisch zieken en hun partner - Patiëntenwerkboek & Partnerwerkboek (PPEP4ALL: Selfmanagement programme for people with chronic disease and their caregivers- Manual for the patient and manual for the caregiver). Amsterdam: Uitgeverij Boom; 2014.