

HANDLEIDING SERENDIPITY

December 2014

INHOUDSOPGAVE

I.	Inleiding.....	p 3
II.	Tijdschema.....	p 4
III.	Inclusie- en exclusiecriteria.....	p 5
IV.	Selectieprocedure.....	p 6-7
V.	Urine steroïdprofilering (UMCG).....	p 8
VI.	Cortisolbepaling in plasma/serum (UMCG).....	p 9
VII.	QoL vragenlijsten.....	p 10

Bijlagen:

A.	Stroomdiagram SERENDIPITY.....	p 11
B.	Standaardbeoordeling bijnierincidentaloorn door radioloog.....	p 12
C.	Deelnemende centra.....	p 13

I. INLEIDING

Deze handleiding is bestemd voor de onderzoekers betrokken bij SERENDIPITY, een door ZonMw (projectnummer: 837002503) gesubsidieerde Nederlandse multicenter studie naar de doelmatigheid van de huidige bijnierincidentaloomanalyse. Het ontwerp van deze studie is prospectief en observationeel, waarbij de reguliere diagnostiek en de behandeling van personen met een bijnierincidentaloom (BI) gedetailleerd in kaart worden gebracht. In het kader van deze studie is een zorgpad gedefinieerd, zodat deze diagnostiek en behandeling op uniforme wijze wordt uitgevoerd in de deelnemende centra. Dit zorgpad is gebaseerd op de beschikbare richtlijnen en sluit aan bij de huidige werkwijze van internist-endocrinologen in Nederland. Meer informatie over deze studie is te vinden op onderzoekswebsite (<http://www.studies-endocrinologie.nl/serendipity>). De studie staat geregistreerd in het Nederlandse Trial Register (NTR 4799). Aangezien deelnemers aan deze studie niet worden blootgesteld aan extra risico's en de belasting voor deelnemers gering is, heeft de METc van het UMCG geoordeeld dat het onderzoek niet WMO-plichtig is.

In deze handleiding staan de verschillende stappen bij de uitvoering van SERENDIPITY puntsgewijs en beknopt beschreven. ***Lokaal kan worden afgeweken van de hier beschreven procedure. Uitgangspunt blijft wel dat de data volgens het onderzoeksprotocol worden verzameld en dat bij de verwerking van het restmateriaal (urine, bloed) en de QoL vragenlijsten de kwaliteit blijft gewaarborgd en het studiemateriaal op de juiste wijze wordt gecodeerd.***

Bij vragen of onduidelijkheden kunt u terecht bij een van de hoofdonderzoekers. Hun contactgegevens staan hieronder vermeld.

Contactgegevens hoofdonderzoekers

drs. Edward Buitenwerf, arts-onderzoeker
afd. Endocrinologie, UMCG
tel: 06 - 55256161
email: e.buitenwerf@umcg.nl

dr. Michiel N. Kerstens, internist-endocrinoloog
afd. Endocrinologie, UMCG
tel: 050 - 3613518 of 3616161
Email: m.n.kerstens@umcg.nl

dr. Peter H.L.T Bisschop, internist-endocrinoloog
afd. Endocrinologie, AMC
tel: 020 - 5666965
email: p.h.bisschop@amc.uva.nl

II. TIJDSHEMA SERENDIPITY

- **1 januari 2015 tot 1 juli 2016:**
 - inclusie deelnemers (n=1000)

- **1 januari 2015 tot 1 juli 2018:**
 - follow-up deelnemers volgens BI zorgpad
 - dataverzameling en invoer door arts-onderzoeker

- **1 juli 2018 tot 31 december 2018:**
 - data analyse en rapportage

III. INCLUSIE- EN EXCLUSIECRITERIA

Inclusiecriteria:

- leeftijd \geq 18 jaar
- recent ontdekt bijnierincidentaloorn, i.e. discrete bijnierlesie > 1 cm doorsnede (CT/MRI)

Exclusiecriteria:

- ongecompliceerde bijniercyste ('simple cyst')
- bilaterale bijniertumoren (\rightarrow exclusie meeste gevallen CAH, primair bijnierlymfoom, macronodulair bijnierziekten, infiltratieve of granulomateuze lesies, amyloïdose)
- extra-adrenale maligniteit*
 - actueel of in voorgeschiedenis
 - uitgezonderd: basaalcelcarcinoom
- zwangerschap
- röntgencontrast allergie
- eGFR < 30 ml.min⁻¹.1.73m⁻²
- onvoldoende beheersing Nederlandse taal

*Toelichting

Alle personen met een actuele of doorgemaakte maligniteit (m.u.v. basaalcelcarcinoom) zijn uitgesloten van deelname aan SERENDIPITY. Dus ook al is iemand gecureerd en bijv. 20 jaar vrij van tumor, dan nog kan die persoon niet worden geïncludeerd. Uiteraard kan dan wel nadere BI analyse volgens het zorgpad wenselijk zijn, maar niet als onderdeel van deze studie.

IV. SELECTIEPROCEDURE

Patiënten met een recent ontdekt bijnierincidentaaloom worden naar de polikliniek interne geneeskunde/endocrinologie verwezen voor nadere analyse. Verwijzende arts is de aanvrager van het beeldvormend onderzoek (CT/MRI) waarop aanwezigheid van het bijnierincidentaaloom is vastgesteld.

STAP 1

BEOORDEEL OF PATIËNT AAN SELECTIECRITERIA VOLDOET

Noot: beoordeling hiervan kan in sommige gevallen op basis van de verwijsbrief (bijv. exclusie i.v.m. oncologische voorgeschiedenis of dubbelzijdige bijnier tumor), in andere gevallen is beoordeling hiervan mogelijk tijdens het eerste polikliniekbezoek.

A. Patiënt voldoet WEL aan selectiecriteria → START INFORMED CONSENT

- **maak lijst in EPD/ZIS, bijv. getiteld 'SERENDIPITY'**
 - zo is duidelijk wie wanneer voor deelname is benaderd
- **start BI analyse volgens zorgpad:**
 - baseline bloedonderzoek
 - vervolg CT afspreken (evt. + telefonische afspraak voor bespreken resultaten)
 - urinecontainer mee + recept/instructie uitvoering 1 mg DST
 - volgorde: eerst 24-uurs urineverzameling, daarna 1 mg DST
- **overhandig aan patiënt:**
 1. deelnemersinformatie
 2. algemene brochure CCMO
 3. toestemmingsverklaring (2x; 1 kopie voor deelnemer zelf).
 4. beknopte schriftelijke toelichting bij informed consent t.b.v. de patiënt
 5. gefrankeerde retourenvelop voorzien van adres lokale PI

Noot: 1 t/m 4 als set formulieren door arts-onderzoeker (E.B.) aangeleverd.

Gefrankeerde en geadresseerde retourenvelop door lokale PI zelf mee te geven.

- **vertel aan patiënt:**
 - *indien deze besluit tot studiedeelname:*
 - getekende toestemmingsverklaring < 2 weken retourneren
 - start urineverzameling/1 mg DST pas nadat arts-onderzoeker (E.B.) contact met patiënt heeft opgenomen*
 - *indien deze besluit niet deel te nemen aan studie:*
 - urineverzameling/1 mg DST uitvoeren volgens BI zorgpad

*Toelichting:

Restmateriaal urine en bloed dient herkenbaar gelabeld te zijn als studiemateriaal. De hier beschreven procedure beïnvloedt zo min mogelijk de voortgang van de BI analyse en waarborgt correcte etikettering van het studiemateriaal. De arts-onderzoeker zal naar de deelnemers verzenden: 1. urinebuizen (2x5mL) en Sarstedt cupje voorzien van studie identificatie sticker 2. geleidebrief t.b.v. de monsterreceptie laboratorium. In overleg met de klinisch chemicus kan lokaal uiteraard voor een andere procedure worden gekozen, op voorwaarde dat verzameling, opslag en verzending volgens protocol zijn gewaarborgd (zie bijlagen).

B. Patiënt voldoet NIET aan selectiecriteria → GEEN STUDIEDEELNAME

- **maak lijst in EPD/ZIS, bijv. getiteld 'Bijnierincidentaaloem'**
 - noteer bij opmerkingen in deze lijst de reden van exclusie
 - doel: reconstructie selectie onderzoekspopulatie
- **verdere analyse ter beoordeling internist**
 - zo nodig verdere diagnostiek conform BI zorgpad

STAP 2

UITKOMST INFORMED CONSENT PROCEDURE

A. Patiënt doet mee aan de studie

- patiënt stuurt getekende toestemmingsverklaring retour lokale PI
- lokale PI geeft patiënt een nummer op volgorde van lokale inclusie (1,2,3...)
- lokale PI voegt dit nummer toe aan de lijst in EPD/ZIS ('SERENDIPITY')
- kopie van getekende toestemmingsverklaring per post naar arts-onderzoeker (E.B.)
 - voorzien van NAW/ZIS gegevens patiënt (sticker of afdruk ponsplaatje)
 - voorzien van deelnemersnummer
 - deelnemersnummer heeft 5 posities: eerste 2 cijfers representeren het centrum (zie Bijlage C), de laatste 3 cijfers het nummer op volgorde van lokale inclusie
 - voorbeeld: 01022 = 22^{ste} deelnemer in het UMCG
 - + losse sticker met afdruk ZIS gegevens (t.b.v. labaanvraagformulier)
 - gefrankeerde retourenvelop door arts-onderzoeker (E.B.) aangeleverd

B. Patiënt doet niet mee aan de studie

- toestemmingsverklaring wordt niet door patiënt geretourneerd
- verdere analyse volgens BI zorgpad
- patiënt blijft vermeld staan in EPD/ZIS lijst 'SERENDIPITY' (zonder nummer) ten behoeve van reconstructie selectie onderzoekspopulatie

V. URINE STEROÏDPROFILERING

ALGEMEEN

De urine steroïdprofilering voor de deelnemers aan SERENDIPITY wordt centraal uitgevoerd in het Laboratorium voor Bijzondere chemie van het UMCG. Met behulp van GC-MS/MS worden 33 steroïdmetabolieten gemeten.

Het studie identificatienummer (ID) is opgebouwd uit 5 posities: de eerste 2 cijfers representeren het deelnemend ziekenhuis en de laatste 3 cijfers de deelnemer op volgorde van lokale inclusie.



AANVRAAG

Wanneer een patiënt toestemming heeft verleend voor deelname aan SERENDIPITY ontvangt deze van de arts-onderzoeker (E.B.) een UMCG aanvraagformulier voorzien van de studie identificatiesticker en een sticker met de patiënt registratiegegevens van het deelnemende ziekenhuis.

AFNAME OMSTANDIGHEDEN

- o 2 buizen van 5 mL uit een volledige 24 uur verzameling.
- o 24 uren volume vermelden op aanvraagformulier.

BEWAAROMSTANDIGHEDEN

Zo spoedig mogelijk na verzamelen opsturen, anders invriezen (-20°C) tot aan verzending.

VERZENDOMSTANDIGHEDEN URINE STEROÏDPROFIEL

Bij kamertemperatuur. Door het UMCG worden urinebuizen aan de patiënt meegegeven die reeds zijn voorzien van een studie identificatiesticker. Verzendkosten zijn voor rekening van het UMCG.

VERZENDADRES

SERENDIPITY studie
Universitair Medisch Centrum Groningen
Laboratoriumgeneeskunde, CMC-4
Lab Bijzondere Chemie, EA61
Postbus 30.001
9700 RB Groningen

VI. CORTISOLBEPALING IN PLASMA/SERUM

ALGEMEEN

Er bestaat een grote variatie tussen de diverse cortisol assays die door de verschillende laboratoria worden toegepast. Om hiervoor achteraf te corrigeren, zal de cortisol concentratie centraal worden bepaald d.m.v. LC-MS/MS in het Laboratorium voor Bijzondere chemie van het UMCG. Deze meting zal eenmalig baseline worden uitgevoerd in het restmateriaal van het bloed dat wordt afgenomen tijdens de 1 mg DST.

AFNAME OMSTANDIGHEDEN

- o restmateriaal van de lokale cortisol aanvraag, afgenomen tijdens de 1 mg DST.
- o bloed gecentrifugeerd bij circa 2000 * g.

BEWAAROMSTANDIGHEDEN

- o serum/plasma (minimaal 250 µL en maximaal 500 µL) wordt in een door het UMCG aangeleverd Sarstedt cupje dat reeds voorzien is van een studie identificatiesticker lokaal opgeslagen.
- o het materiaal dient gevrozen (-20°C; bij voorkeur -80°C) opgeslagen te worden.
- o opslagdozen zullen door het UMCG worden aangeleverd.

VERZENDOMSTANDIGHEDEN SERUM/PLASMA CORTISOL

Deze monsters zullen aan het einde van de inclusieperiode (=naar verwachting medio 2016) op droog ijs naar het UMCG worden getransporteerd op kosten van het UMCG.

LOGISTIEKE VRAGEN LABORATORIUM

UMCG - Lab. Bijzondere Chemie

- Henk Nijeboer
E-mail: h.j.nijeboer@umcg.nl
Telefoonnr: 050-3612293

INHOUDELIJKE VRAGEN URINE STEROÏDPROFIEL

UMCG - Lab. Bijzondere Chemie

- dr. W.H.A. (Helma) de Jong, klinisch chemicus
E-mail: w.h.a.de.jong@umcg.nl
Telefoonnr: 050-3617015
- prof.dr. I. P. (Ido) Kema, klinisch chemicus
E-mail: i.p.kema@umcg.nl
Telefoonnr: 050-3613779

VII. QoL VRAGENLIJSTEN

Gebruikte vragenlijsten:

1. Short Form- 36 (SF-36)
2. Hospital Anxiety and Deperssion Scale (HADS; 14 vragen)
3. Multidiminsionele Vermoeidheids Index (MVI-20)

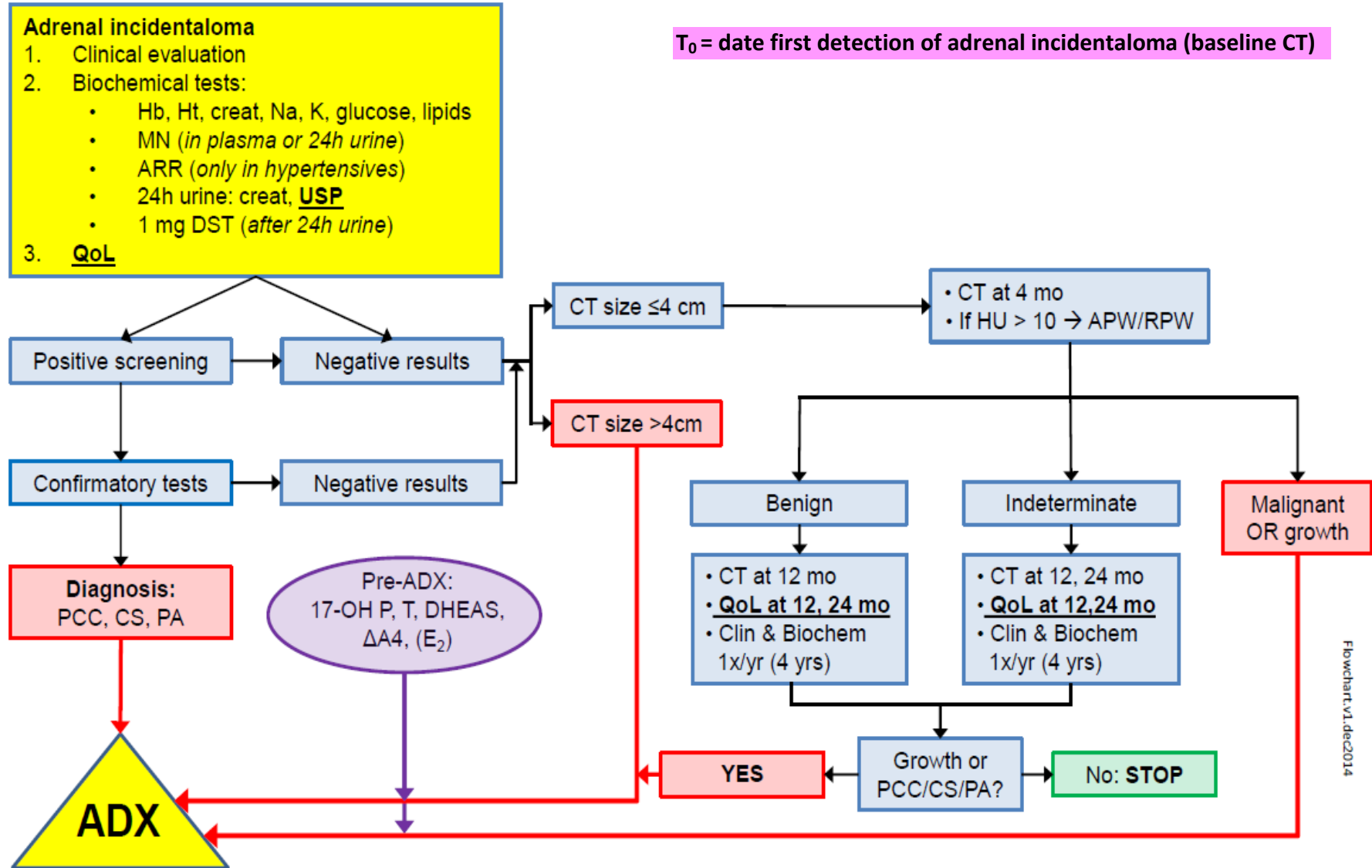
Toelichting:

Invullen van al deze vragenlijsten duurt ongeveer 15-20 minuten

Invullen vragenlijsten

- ***tijdstippen:***
 - baseline
 - na 12 maanden
 - na 24 maanden
- ***via internet (= EERSTE KEUS !)***
 - deelnemer vermeldt emailadres op toestemmingsverklaring
 - arts-onderzoeker stuurt weblink vragenlijsten per email naar deelnemer
- ***'pen en papier'***
 - alleen wanneer deelnemer niet beschikt over internettoegang/emailadres
 - QoL vragenlijsten incl. retourenvelop worden door arts-onderzoeker (E.B.) naar deelnemer verzonden

BIJLAGE A. STROOMDIAGRAM SERENDIPITY



BIJLAGE B. STANDAARDBEOORDELING BIJNIERINCIDENTALOOM DOOR RADIOLOOG

Algemeen:

- de bijnieren worden beoordeeld bij elk onderzoek (CT/MRI) waarop deze staan afgebeeld
- in geval van een bijnierincidentaloorn (i.e. discrete laesie > 1 cm):
 - vermelding aanwezigheid bijnierincidentaloorn in conclusie radiologieverslag
 - in de conclusie wordt ter overweging van de aanvrager vermeld patiënt voor nadere analyse te verwijzen naar de internist-endocrinoloog
 - 'plompe' bijnier is géén discrete laesie en wordt dus niet geïnccludeerd

Beschrijving bijnierincidentaloorn:

- *lokalisatie*: links of rechts of dubbelzijdig?
- *grootte*: maximale lengte van de bijniermassa en de breedte hier loodrecht op, gemeten in het axiale vlak
- *textuur*: homogeen of heterogeen?
- *densiteit*: in Hounsfield units (HU)
 - de HU moet worden bepaald met een ronde region of interest (ROI) op de betreffende bijnier massa. De ROI moet tenminste de helft van de massa omvatten waarbij cysteuze, gecalcificeerde of necrotische gebieden moeten worden vermeden. Ook de randen van de bijniermassa moeten worden vermeden om te voorkomen dat het omliggend mesenteriaal vet word meegewogen.

CT bijnierprotocol met dynamische contrastopname

- 3 fasen bijnierregio:
 1. blanco. Indien $HU \leq 10$ geen contrasttoediening
 2. 1 minuut na contrasttoediening
 3. 15 minuten na contrasttoediening
- bepaal relatieve percentage (RPW) en absolute percentage (APW) washout
 - $APW = 100 \times (\text{veneuze HU} - \text{Late HU}) / (\text{veneuze HU} - \text{blanco HU})$
 - $RPW = 100 \times (\text{veneuze HU} - \text{late HU}) / \text{veneuze HU}$

Toelichting:

De absolute en relatieve contrast washout van de bijniermassa is waarschijnlijk onafhankelijk van het type, hoeveelheid en injectiesnelheid van het contrastmateriaal zodat de lokale standaard kan worden gebruikt. Dit geldt ook voor de algemeen aanvaarde scanparameters voor CT abdomen onder voorbehoud van een coupedikte van 3 mm of minder.

BIJLAGE C. DEELNEMENDE CENTRA

Centrum code	Deelnemend centrum	Lokale PI
01	UMCG	Michiel Kerstens
02	AMC	Peter Bisschop
03	Vumc	Marelise Eekhoff
04	UMC St. Radboud	Henri Timmers
05	LUMC	Noortje van der Kleij
06	MUMC	Bas Havekes
07	UMCU	Gerlof Valk
08	Erasmus MC	Richard Feelders
09	Martini Ziekenhuis	Karin van Tol
10	Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis	Johan Meinardi
11	Diakonessenhuis	Alex Muller
12	Isala Klinieken	Anton Franken
13	Haga Ziekenhuis	Maarten van Aken
14	St. Antonius Ziekenhuis	Iris Wakelkamp
15	Kennemer Gasthuis	Pim de Ronde
16	Máxima Medisch Centrum	Harm Haak
17	Medisch Centrum Alkmaar	Suat Simsek
18	Medisch Centrum Leeuwarden	Peter Oomen
19	Meander Medisch Centrum	Christine Oldenburg
20	Medisch Spectrum Twente	Ronald GrooteVeldman
21	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis	Sytze van Dam
22	Scheper Ziekenhuis	René Wouters
23	Vlietland Ziekenhuis	Ingrid Berk
24	Rijnstate Ziekenhuis	Hans de Boer
25	Elisabeth Ziekenhuis	Esther Donga
26	Flevoziekenhuis	Natalie Smit
27	Tergooi Ziekenhuizen	Jeroen de Sonnaville