



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Systemic sclerosis: can we identify patients at risk?

Leeuwen, N.M. van

### Citation

Leeuwen, N. M. van. (2022, March 17). *Systemic sclerosis: can we identify patients at risk?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3279178>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3279178>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



# Appendix

**Nederlandse samenvatting**



## SYSTEMISCHE SCLEROSE

Systemische sclerose (SSc) is een zeldzame reumatische auto-immuunziekte. De ziekte is zeer heterogeen, het kan snel progressief verlopen met de dood tot gevolg maar ook zeer mild met een stabiele ziekteactiviteit over jaren. Het aantal geregistreerde patiënten met SSc in Nederland ligt rond de 3000.

De exacte pathogenese van SSc is nog onbekend. De drie belangrijkste pijlers zijn een disregulatie in het immuunsysteem, vasculopathie en gegeneraliseerde fibrose. Deze pathologische veranderingen leiden tot macro- en microvasculaire schade, inflammatie en fibrose van de interne orgaansystemen. Er is een bepaalde interactie tussen de endotheel cellen, immuun cellen en de mediators die resulteren in fibroblasten. We weten echter nog niet welke van deze drie factoren de belangrijkste factor is in de ziekte pathogenese, of hoe ze gerelateerd zijn tijdens de ontwikkeling en de progressie van de ziekte. Het blijft momenteel onduidelijk of de activatie van het immuunsysteem de pathogenese aanstuurt of eerder een poging representeert om de extracellulaire matrix deposities en de progressieve vasculopathie tegen te gaan. Wereldwijd wordt er gewerkt aan onderzoek om de definitieve hiërarchische structuur tussen deze drie kenmerken uit te zoeken.

Het diagnosticeren van SSc gebeurt met behulp van internationale classificatie criteria, de ACR/EULAR 2013 criteria. Desondanks wordt er met deze criteria nog steeds een deel van de zeer vroege of zeer milde SSc patiënten gemist. Daarom zijn sinds een aantal jaar de 'very early diagnosis of systemic sclerosis' (VEDOSS) criteria in het leven geroepen. Beide criteria bevatten onder andere het fenomeen van Raynaud, de aanwezigheid van (SSc specifieke) antistoffen (anti-centromeer antistoffen [ACA], anti-topoisomerase antistoffen [ATA], anti-RNAPolymerase III antistoffen [ARA]) en vaatafwijkingen die beoordeeld worden middels een nagelriemscopie.

Het fenomeen van Raynaud, vasospasme van de arteriën in de vingers en/of tenen, is in de meeste gevallen van SSc het eerste symptoom. Dit kan vaak jarenlang de enige klacht zijn. Doordat er bij Raynaud veroorzaakt door SSc (secundair Raynaud) ook daadwerkelijk sprake is van micro- en macro vasculopathiën kan de mate van vasculopathie beoordeeld worden middels nagelriemscopie. Bij patiënten zonder een SSc specifieke antistof en zonder vasculaire afwijkingen bij nagelriemscopie (primair Raynaud), is de kans op het ontwikkelen van SSc 2%. Echter als er wel sprake is van een SSc specifieke antistof in het bloed OF van een afwijkende nagelriemscopie (secundair Raynaud), is deze kans verhoogd naar 26-35%. Indien zowel een SSc specifieke antistof EN vaatafwijkingen voorkomen, is de kans verhoogd naar 78%.

Op grond van de mate van huidbetrokkenheid worden patiënten geclassificeerd als non-cutaan, gelimiteerd of diffuse SSc. Orgaanbetrokkenheid zien we in wisselende mate bij patiënten met SSc. Betrokkenheid van het maagdarmsstelsel zien we in circa 60% van de patiënten, waarbij er sprake kan zijn van een verscheidenheid aan klachten. Longbetrokkenheid, en dan voornamelijk interstitiële longziekten (ILD), treedt in circa 40% van de patiënten op. Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) komt in 10% van de patiënten voor en later in het ziekteproces treden vaak klachten op van rechtszijdig hartfalen. Cardiale betrokkenheid, meestal uitend in pericarditis, linker ventrikel disfunctie, of ritme-en geleidingsstoornissen, komt frequent voor, maar geven vaak pas in een laat stadium klachten. Renale crisis komt door het gebruik van ACE-remmers nog maar bij ongeveer 5% van de patiënten voor.

De SSc specifieke antistoffen zijn elk geassocieerd met andere ziekte manifestaties. ACA gaat gepaard met gelimiteerde SSc met daarbij vasculaire en/of gastro-intestinale complicaties. Deze ziektevorm is vaak heel geleidelijk progressief, en wordt gezien als de mildere vorm van SSc. De diffuse vorm wordt meer gezien bij ATA positieve patiënten, hierbij komt orgaanbetrokkenheid veel vaker voor en is het beloop ernstiger en progressiever. De SSc specifieke antistoffen en de mate van vasculopathie helpen ons met het stellen van de diagnose, maar kunnen dus ook behulpzaam zijn bij het voorspellen van de prognose. Ondanks deze biomarkers blijft het erg lastig om het ziektebeloop voor de individuele patiënt te voorspellen.

De overlevingspercentages van SSc zijn de afgelopen jaren verbeterd. Dit komt deels door eerdere herkenning van de symptomen en het eerder stellen van de diagnose. Overleving op 1, 5 en 10 jaar na ziektepresentatie zijn 94%, 80% en 66% respectievelijk. Pulmonale betrokkenheid is de nummer één oorzaak van overlijden in SSc. De behandeling van SSc is nog steeds erg lastig door de complexiteit en de heterogeniteit van de ziekte. Veel behandelingen zijn gericht op symptoom bestrijding en op behandelingen die ingrijpen op een van de drie ziekte pijlers: inflammatie, fibrose en/of vasculopathie. Zo is methotrexaat vaak de eerste keus bij huid betrokkenheid, en moet cyclofosfamide worden overwogen bij ILD, voornamelijk in patiënten met progressieve ILD. Bij patiënten met snelle progressie van de ziekte, inclusief huid en long betrokkenheid, kan stamcel transplantatie de beste behandeling zijn.

Er lopen meerdere internationale trials naar nieuwe medicamenten voor SSc, en elk jaar starten er nieuwe studies. De laatste jaren zijn medicamenten die aangrijpen op de fibrose pathways of de vasculopathie enorm belangrijk geworden in de onderzoekswereld, helaas niet altijd succesvol. Meerdere trials (Resolve, FaSScinate, FASST, ASSET) voornamelijk gericht op anti-fibrotische of anti-inflammatoire therapie zijn verricht

waarbij de primaire uitkomstmaat helaas niet altijd gehaald is. Dit kan deels komen door een verkeerd gekozen medicament, maar het gebruik van een verkeerde primaire uitkomstmaat kan hier ook aan bijdragen. Tot op heden is er nog geen behandeling voor alle manifestaties van SSc.



## OPZET VAN DIT PROEFSCHRIFT

Het doel van dit proefschrift is om biomarkers te identificeren die we kunnen gebruiken in de risico classificatie van SSc patiënten. In het eerste gedeelte (**deel I**) van het proefschrift hebben we onderzocht wat voor impact SSc heeft op de patiënt en welke klinische karakteristieken de meeste invloed hebben op de kwaliteit van leven van patiënten met SSc. Het tweede gedeelte (**deel II**) van het proefschrift gaat over ziekteprogressie in SSc patiënten, waarbij de focus eerst ligt op ziekte progressie op alle orgaan systemen en we ons later focussen op gastro-intestinale klachten bij SSc. Als laatste hoofdstuk in **deel II** hebben we een predictie model ontwikkeld om de laag risico patiënten te kunnen identificeren en de zorg te individualiseren. In de derde en laatste sectie (**deel III**) van dit proefschrift zijn we ingegaan op de eerder in de literatuur beschreven biomarkers namelijk de SSc specifieke antistoffen en de mate van vasculopathie. We hebben onderzocht of we bepaalde triggers voor de mate van vasculopathie konden identificeren, of er een associatie tussen de antistoffen en de mate van vasculopathie bestaat, en of we de antistof response kunnen gebruiken als biomarker in het voorspellen van het ziektebeloop.



## DE IMPACT VAN SYSTEMISCHE SCLEROSE

Door vooruitgang in kennis over SSc, wordt de diagnose SSc steeds vroeger in het ziekteproces gesteld. Helaas blijft het voor artsen lastig om patiënten informatie te geven over het beloop van de ziekte, doordat de ziekte zo heterogeen is. Daarnaast is er tegenwoordig veel informatie te vinden op het internet, wat de gedachten van patiënten over de ziekte kan beïnvloeden en kan bijdragen aan een patiënt zijn of haar onzekerheid. De ideeën, die patiënten ontwikkelen over hun ziekte en hun prognose, kunnen van invloed zijn op het gedrag van een patiënt. Gedachten en emoties in relatie tot de ziekte en de prognose van de ziekte kunnen een grote impact hebben op het omgaan met de ziekte, het omgaan met medische hulp en ook op het beloop van de ziekte. Het doel van het onderzoek in **hoofdstuk 1** was om de gedachten van patiënten - met een recent gediagnosticeerde SSc- over hun ziekte en over het risico dat zij lopen als gevolg van de ziekte (ziekte- en risicopercepties) verder te onderzoeken. We hebben patiënten geïnterviewd, vragenlijsten afgenomen en tekeningen laten maken. Het krijgen van een diagnose als SSc blijkt meteen al een enorme impact op het leven van patiënten te hebben, zelf als er nog geen ziektecomplicaties zijn. Patiënten ervaren weinig persoonlijke controle, weinig begrip van de omgeving en veel zorgen. Deze zorgen komen veelal voort uit de onzekerheid over de toekomst. Opvallend genoeg zagen wij dat de ziekte percepties niet geassocieerd zijn met de ziekte-ernst, iets wat voor iedere behandelend arts goed is om zich te realiseren. Wij verwachten dat we betere zorg en voorlichting kunnen geven en zo de kwaliteit van leven van patiënten kunnen verbeteren door de risico- en ziektepercepties van SSc patiënten in acht te nemen. Goede educatie voor de patiënt, maar ook voor de omgeving, en de juiste hulp is enorm belangrijk in dit proces.



## KWALITEIT VAN LEVEN

In **hoofdstuk 2** werd onderzocht welke karakteristieken van SSc de meeste invloed hebben op de kwaliteit van leven van patiënten, en welke kenmerken er verantwoordelijk zijn voor veranderingen in de kwaliteit van leven over de tijd. Gedurende de jaren van follow-up zagen we dat de ontwikkeling en/of verslechtering van Raynaud, digitale ulcera en gastro-intestinale klachten geassocieerd waren met veranderingen van kwaliteit van leven, waarbij de kwaliteit van leven verslechterde. Een toename van huidbetrokkenheid was geassocieerd met een verslechtering in kwaliteit van leven in patiënten met een korte ziekteduur, terwijl PAH juist geassocieerd was met een verslechtering van kwaliteit van leven in patiënten met een langere ziekteduur. Ook de functionele beperkingen blijken enorm belangrijk te zijn voor patiënten, waarbij een slechtere hand functie, verminderde 6-minuten looptest en een kleinere mondopening geassocieerd waren met een achteruitgang van kwaliteit van leven. Hoewel onderzoek zich veelal focust op ziektecomplicaties met een hoge mortaliteit zoals long en hart betrokkenheid, lijken juist voor patiënten klachten met minder destructieve gevolgen en die moeilijk te hanteren zijn ook veel invloed op het dagelijks leven te hebben. Deze uitkomsten zijn belangrijk om mee te nemen bij het opzetten van trials, want juist medicamenten die ook deze symptomen kunnen verbeteren zijn veelbelovend.

## ZIEKTE PROGRESSIE IN SYSTEMISCHE SCLEROSE

Ziekteprogressie is lastig te voorspellen, in ons eigen cohort zagen we dat 52% van de patiënten wel ergens gedurende het ziektebeloop progressie liet zien op één van de orgaansystemen (**hoofdstuk 3**). Progressie van cardiopulmonale en huid betrokkenheid komen het meest voor. Opvallend genoeg zien we dat een toename in huidbetrokkenheid vaker vroeg in de ziekte optreedt, terwijl cardiopulmonale betrokkenheid ook nog later in het ziekteproces kan ontwikkelen. Dit laat wel zien dat goede screening zelfs na 10 jaar ziekteduur nog belangrijk is en dat de ontwikkeling van biomarkers voor betere risico classificatie ons hier zeker in kan helpen. Er is weinig bekend over gastro-intestinale klachten bij SSc, terwijl deze klachten wel belangrijk zijn voor de kwaliteit van leven van patiënten (**hoofdstuk 2**). In **hoofdstuk 4** beschrijven we het voorkomen van gastro-intestinale klachten, het beloop hiervan, mogelijke risicofactoren voor gastro-intestinale progressie en het effect van medicatie op de deze klachten in SSc patiënten. Gastro-intestinale klachten zijn lastig om te objectiveren, aangezien we niet bij iedereen invasieve diagnostiek willen verrichten zoals een scopie. In dit onderzoek hebben we gebruik gemaakt van de gevalideerde vragenlijsten UCLA GIT 2.0 om klachten te evalueren. Gastro-intestinale klachten komen veel voor, zeker bij 1/3 van de patiënten, voornamelijk reflux en een opgeblazen gevoel lieten een hoge prevalentie zien. Drieëndertig procent van de patiënten had een hoge ziekte last als het gaat om gastro-intestinale klachten en 24% liet progressie zien van klachten over de tijd. Behandeling bij SSc bestaat grotendeels uit immunosuppressieve medicatie, hiervan zagen we weinig effect op de gastro-intestinale klachten behalve dat patiënten met gebruik van corticosteroiden meer klachten noteerden. We vonden daarnaast ook dat aanwezigheid van ACA en het vrouwelijke geslacht geassocieerd waren met meer gastro-intestinale klachten. Kennis over de ernst en het beloop van klachten zijn belangrijk om een beter inzicht te krijgen in welke patiënten geïnccludeerd kunnen worden in trials. Dit wordt ook steeds belangrijker doordat er meer trials worden gestart waarbij deze klachten een belangrijke rol spelen; zoals de studie naar fecale transplantatie in SSc. Gezien de hoge frequentie van gastro-intestinale klachten in SSc, pleiten wij voor een multidisciplinaire aanpak gezamenlijk met de maagdarmlever artsen. Helaas bestaan er op dit moment geen adequate biomarkers om de gastro-intestinale ziekteactiviteit te meten, de symptomen van de patiënten blijven hierbij voor nu de belangrijkste graadmeter. De exacte oorzaak van gastro-intestinale klachten in SSc zijn nog niet bekend. In ons onderzoek zagen we dat calcium kanaal blokkers en digitale ulcera geassocieerd zijn met gastro-intestinale klachten, een interessante gedachtegang zou kunnen zijn dat vasculopathie een rol speelt in de pathogenese van de gastro-intestinale klachten bij SSc patiënten.

## PREDICTIEMODEL IN SSC

Met behulp van machine learning, hebben we onderzocht of het mogelijk is om op basis van 'evidence based medicine' te beoordelen welke SSC patiënten kunnen volstaan met een minder intensieve follow-up doordat zij als laag risico patiënten geclassificeerd kunnen worden (**hoofdstuk 5**). Momenteel zijn er enkel follow-up richtlijnen ontworpen op basis van expert opinie, in deze richtlijn moet je jaarlijks bij iedere patiënt 55 karakteristieken nalopen en onderzoeken, terwijl we weten dat het een zeer heterogene ziekte is. Natuurlijk doen we dit omdat we geen ziekte complicaties willen missen en het voorspellen van het ziektebeloop nog erg lastig is. In **hoofdstuk 5** werden patiënten, met behulp van een nieuw ontwikkeld predictie model, gestratificeerd in drie groepen; laag, medium en hoog risico op ziekteprogressie. We hebben dit gedaan omdat we graag meer "value based health care" willen leveren gericht op de individuele patiënt en het daarbij passende ziektebeloop. Als we patiënten met een laag risico op progressie kunnen identificeren zou voor deze groep de zorg hierop aangepast kunnen worden, waardoor de zorg efficiënter en effectiever voor zowel arts als patiënt wordt. De cutoffs voor laag, medium en hoog risico zijn bepaald door het nemen van een negatieve predictieve waarde (NPV) van 1, we willen namelijk geen patiënten missen met mogelijke complicaties. Negen-en-twintig procent van de patiënten viel in de lage risico klasse, gezien de NPV van 1.0 wil dit zeggen dat geen één patiënt in de laag risico klasse progressie van de ziekte liet zien. Deze patiëntengroep zou dus in principe minder intensief vervolgd hoeven worden. Dit zou kunnen leiden tot minder over diagnostiek, kosten besparing, en kwaliteit waarborging. Ondanks dat het voorspellen van het ziektebeloop lastig blijft door de heterogene populatie zou risico stratificatie al een stap in de juiste richting zijn. Met het ontwikkelde model kunnen we een groep patiënten met een laag risico op progressie identificeren. Dit kan ons helpen om de zorg individueler gericht te maken.

## MICROANGIOPATHIE EN SSC SPECIFIEKE AUTOANTISTOFFEN

Sommige studies beschrijven SSc specifieke antistoffen als één van de mogelijke triggers voor vasculaire schade, antistoffen veroorzaken dan mogelijk acceleratie van de vasculaire endotheel cel veroudering en dit kan het fenomeen van Raynaud induceren. Er zijn echter ook studies die zeggen dat de antistoffen juist meer bijstanders zijn in het ziekteproces en secundair ontstaan naar aanleiding van de ontwikkelde vasculopathie. Als trigger voor de vasculopathie worden meerdere mogelijke oorzaken voorgesteld; infecties, omgevingsfactoren (blootstelling schadelijke stoffen), hormonen en/of geslacht. Er is een duidelijke sekse verschil in SSc, waarbij de prevalentie in vrouwen een stuk hoger is. Daarnaast verloopt het ziekteproces tussen mannen en vrouwen vaak ook anders, waarbij vasculaire problematiek een hogere prevalentie in vrouwen heeft. In **hoofdstuk 6** vonden we na literatuur onderzoek echter geen associatie tussen sekse en mate van vasculopathie. We vonden in deze systematische review wel een mogelijke associatie tussen antistoffen en microangiopathie, waarbij we voornamelijk zagen dat ATA positieve patiënten vaker een ernstige mate van microangiopathie hebben en patiënten die ACA positief zijn juist minder schade aan de vaten laten zien. Deze resultaten komen ook overeen met onze bevindingen in **hoofdstuk 8**. In **hoofdstuk 7** hebben we ons verdiept in een zeldzame antistof die geassocieerd is met SSc, namelijk anti-U3RNP (anti-fibrillarín). In de literatuur wordt deze antistof vaak geassocieerd met cardiopulmonale betrokkenheid, echter gezien de zeldzaamheid van deze antistof weten we dit niet helemaal zeker. In ons onderzoek hebben we alle SSc patiënten, die positief voor anti-U3RNP antistof zijn geselecteerd en gematched met ACA en ATA positieve patiënten. Daarnaast hebben we bij alle geïncludeerde patiënten ook de mate van vasculopathie bekeken middels de nagelriemscoapie. In dit onderzoek vonden wij in U3RNP positieve patiënten geen hogere frequentie van cardiopulmonale betrokkenheid in vergelijking met de controle groepen (ACA positief en ATA positief). Daarnaast zagen we inderdaad dat een ernstige mate van vasculopathie geassocieerd is met cardiopulmonale betrokkenheid, derhalve zou je de mate van vasculopathie kunnen gebruiken om patiënten met cardiopulmonale betrokkenheid te identificeren. In **hoofdstuk 8** onderzochten we of er een associatie bestaat tussen de ACA en ATA immuunreactie en de mate van microangiopathie. Uit onze eerdere onderzoeken kwam naar voren dat de SSc specifieke antistof wel degelijke geassocieerd was met de mate van microangiopathie. Zo lieten ATA positieve patiënten vaker een ernstige mate van vasculaire schade zien. Om hier dieper op in te zoomen, waren wij benieuwd naar de associatie tussen de antistof response en dan in het specifiek de antistof specifieke isotypes (ACA-IgG, ACA-IgM, ACA-IgA, ATA-IgG, ATA-IgM en ATA-IgA) en de mate van microangiopathie. In onze resultaten zagen we dat de ACA-IgG levels en de ATA-IgM levels geassocieerd zijn met de mate van microangiopathie.

Deze bevinding suggereert dat deze twee belangrijke pijlers in SSc een interactie met elkaar hebben in de ziektepathogenese. Waarom we bij ATA positieve patiënten een associatie vonden tussen ATA-IgM en microangiopathie en bij ACA positieve patiënten tussen ACA-IgG en microangiopathie is nog niet helemaal duidelijk. Mogelijk spelen er toch bij beide antistoffen hele andere factoren een rol in de pathogenese, dat zou ook verklaren waarom de kliniek zo verschilt tussen deze twee antistoffen. Los van deze onderzoeksvraag, bevestigden we ook in deze studie dat ATA positieve patiënten vaker een ernstigere mate van microangiopathie laten zien, en ernstige microangiopathie ook geassocieerd is met orgaanbetrokkenheid. We weten nu dat zowel de antistoffen als de mate van microangiopathie gebruikt kunnen worden voor het stellen van de diagnose en om iets meer over de prognose te kunnen zeggen van patiënten. Op dit moment blijft het echter nog moeilijk om het ziektebeloop van patiënten te voorspellen. Het liefst zouden we patiënten zo vroeg mogelijk diagnosticeren en het ziektebeloop bepalen zodat er ook zo vroeg mogelijk gestart kan worden met de gewenste en meest effectieve behandeling. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de SSc specifieke antistoffen al vroeg in het ziekteproces aantoonbaar zijn, echter is er nooit gekeken of de isotype levels van de antistoffen ook iets zeggen over de ziekte-ernst of over het beloop van de ziekte. In enkele studies is er gekeken naar ACA isotypes waarbij er wel aanwezigheid van ACA-IgG, ACA-IgM en ACA-IgA wordt aangetoond, maar er is nooit goed gekeken naar een associatie met de kliniek. Enkel bij ATA positieve patiënten zijn er enkele studies verricht waarbij er ook associaties gevonden worden tussen ATA-IgG, ATA-IgM levels en de huidscore en PAH. In **hoofdstuk 9** hebben we gekeken naar de ACA isotype reactie in SSc patiënten. We hebben ACA-IgG, ACA-IgM en ACA-IgA gemeten in patiënten met definitieve SSc en in patiënten die aan de very early SSc criteria voldoen. Patiënten die aan de very early SSc criteria voldoen hebben het Raynaud fenomeen EN ACA EN een afwijkende nagelriemscopie OF puffy fingers. Om te beginnen zagen wij dat de ACA isotype levels inderdaad geassocieerd zijn met de ziekte ernst, waarbij we zagen dat patiënten met definitieve SSc en met orgaan betrokkenheid hogere isotype levels hadden in vergelijking met de andere patiënten. Daarnaast zagen we ook dat de definitieve SSc patiënten met progressie gedurende hun ziektebeloop hogere levels hadden in vergelijking met definitieve SSc patiënten zonder progressie. In de very early SSc groep ontwikkelde 39% definitieve SSc in de loop van de tijd en juist deze patiënten lieten ook hogere ACA-IgG levels tijdens hun eerste bezoek zien. Deze bevindingen laten zien dat de antistof response mogelijk wel meespeelt in de pathogenese van SSc en dat het wellicht in de toekomst als biomarker gebruikt kan worden om patiënten die progressie zullen vertonen eerder te identificeren.

## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De bestaande zorgpaden voor SSc patiënten zouden zich in de toekomst nog meer kunnen richten op zelfredzaamheid en zouden meer strategieën kunnen ontwikkelen om patiënten te helpen met coping mechanismen. De multidisciplinaire zorg blijft enorm belangrijk, maar ook hier is nog ruimte voor verbetering waarbij de samenwerking tussen de specialisten en de paramedische zorg nog beter op elkaar afgestemd kan worden. We hopen dat er ergens in de komende jaren een internationale 'evidence based' guideline voor SSc patiënten wordt ontwikkeld die ons leert wat voor onderzoeken en hoeveel bezoeken een bepaalde patiënt met de aan- of afwezigheid van bepaalde biomarkers moet doorlopen per jaar. In een ideale situatie lukt het ons dan ook om patiënten in een bepaalde risico groep te classificeren, zodat we de zorg individueler kunnen inrichten. Ondanks de vooruitgang die de afgelopen jaren is geboekt, is er nog steeds een gebrek aan begrip van de pathogenese van SSc. De belangrijkste pijlers zijn al langere tijd geïdentificeerd maar de interactie tussen deze pijlers moet nog grondiger bestudeerd worden. Pas als we dit beter begrijpen, kunnen we ook gerichtere therapeutische studies opzetten. Daarnaast zou de definitie van ziekte activiteit en ziekte progressie uniformer moeten worden vast gesteld zodat deze definities in alle internationale studies aangehouden kunnen worden. Hierdoor kunnen we studies en cohorten beter vergelijken met elkaar.



## TOT SLOT

De studies in dit proefschrift hebben geleid tot meer inzicht over de impact van SSc op gezondheidsuitkomsten en over ziektepercepties. Daarnaast hebben we meer inzicht gekregen in het ziektebeloop en de frequentie van ziekteprogressie, de rol van de SSc specifieke antistoffen en de mate van microangiopathie. Het is belangrijk de patiënt centraal te houden waarbij we moeten kijken naar de meest invaliderende manifestaties voor de patiënt (deel 1). Door de uitkomsten van deze onderzoeken mee te nemen in nieuwe trials kunnen we wellicht de kwaliteit van leven verbeteren waarbij we zowel de ziekte percepties als het ziekte beloop verbeteren. Het herkennen en identificeren van gastro-intestinale klachten, huidverstrakking en Raynaud fenomeen, een vroege diagnose, en een beter voorspel model van het ziektebeloop zullen hierbij een belangrijke rol spelen (deel 1 en 2). De eerste twee jaar na het krijgen van een diagnose zullen patiënten jaarlijks gescreend moeten worden op alle orgaan systemen gezien de heterogeniteit van de ziekte. Met het ontwikkelde voorspelmodel kan een arts daarna evalueren in welke classificatie groep de patiënt past (laag, medium of hoog risico op progressie). Op basis hiervan zou een deel van de patiënten minder intensief vervolgd kunnen worden (deel 2). Van belang hierbij is om ook naar de ziekte percepties van de individuele patiënt te kijken (deel 1). We hebben gezien dat de mate van microangiopathie en de antistoffen belangrijke rol spelen in ziekte stratificatie (deel 3). De SSc specifieke isotype levels en de mate van microangiopathie zijn geassocieerd met ziekte ernst en mogelijk ook met ziekte progressie. Voordat we dit echt in de kliniek kunnen toepassen moeten er nog een grote validatie studie plaatsvinden waar er gekeken worden naar de SSc specifieke isotypes en de mate van microangiopathie over de tijd. Hopelijk wordt dit binnen enkele jaren bereikt.