



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

On the road to better care for patients with systemic sclerosis

Liem, S.I.E.

Citation

Liem, S. I. E. (2023, June 29). *On the road to better care for patients with systemic sclerosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3628048>

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/1887/3628048>

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



APPENDIX

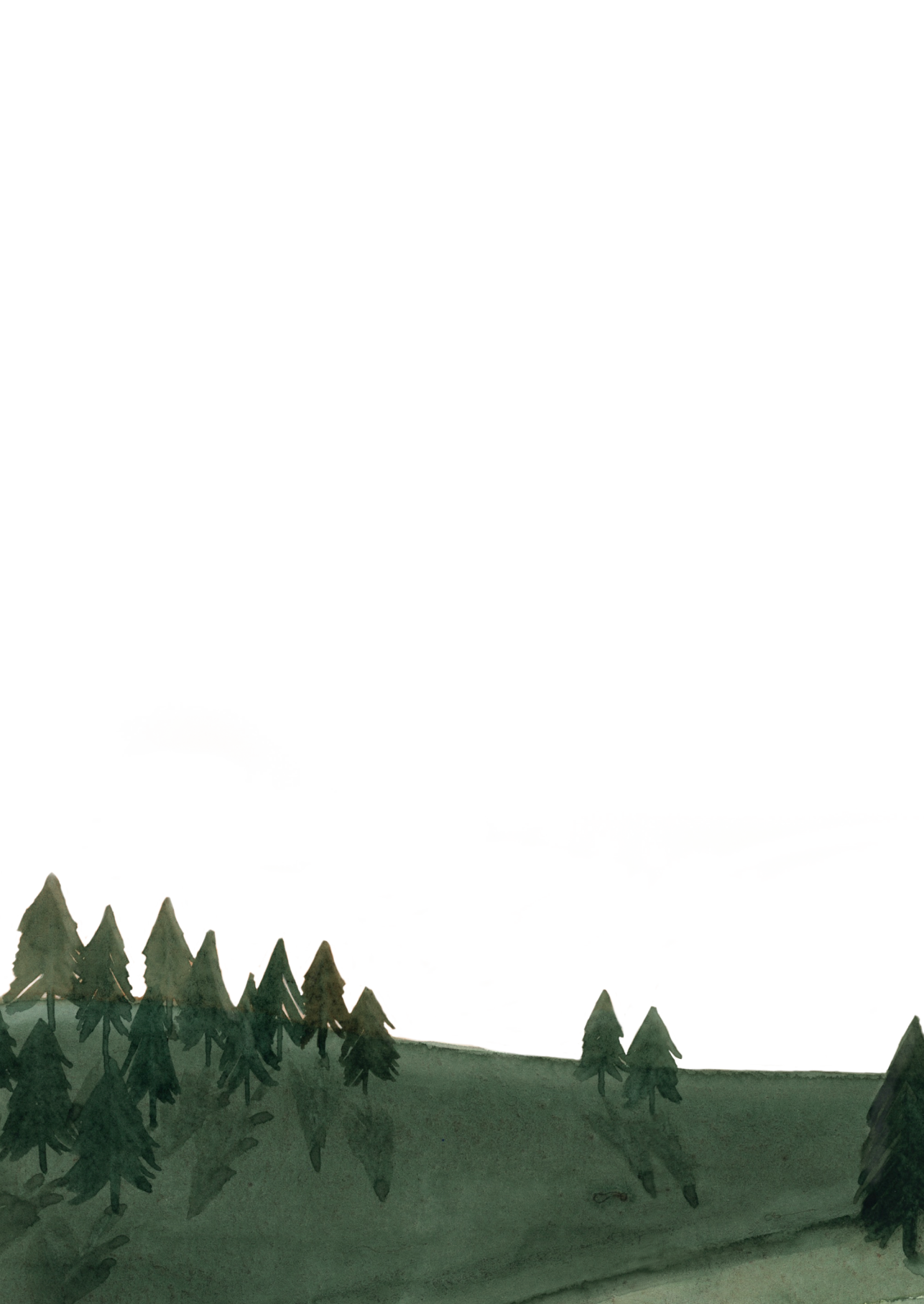
Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

Publicaties

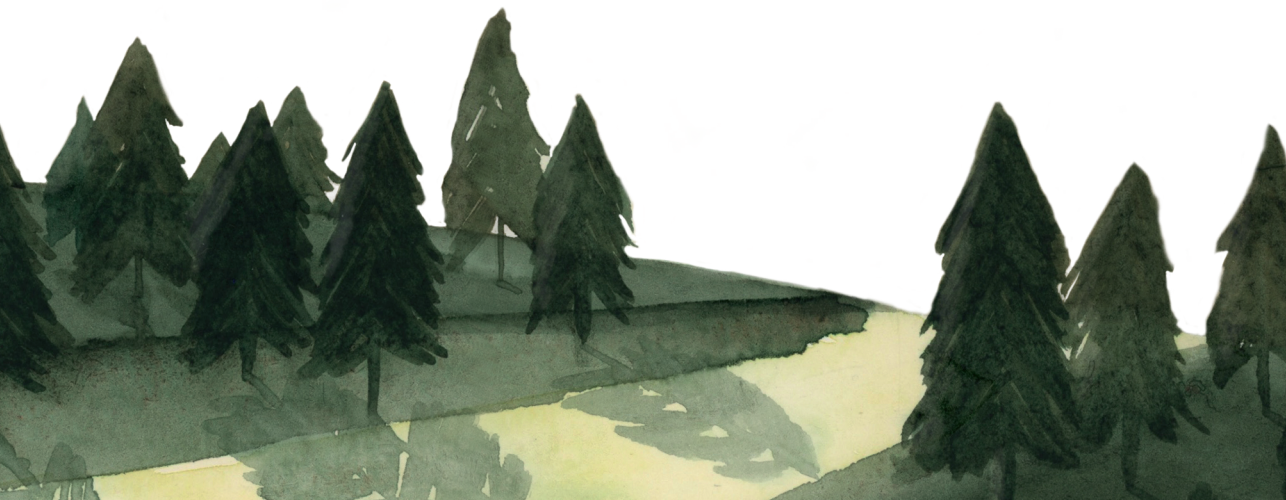
Dankwoord





APPENDIX

Nederlandse samenvatting



ALGEMENE INFORMATIE

Systemische sclerose (SSc) is een ernstige reumatische auto-immuunziekte met een heterogeen ziekteverloop, waarbij meerdere organen betrokken kunnen zijn. SSc is zeldzaam met ongeveer 4000 patiënten in Nederland, ontstaat meestal tussen de leeftijd van 40 en 60 jaar, en komt vaker voor bij vrouwen dan mannen.

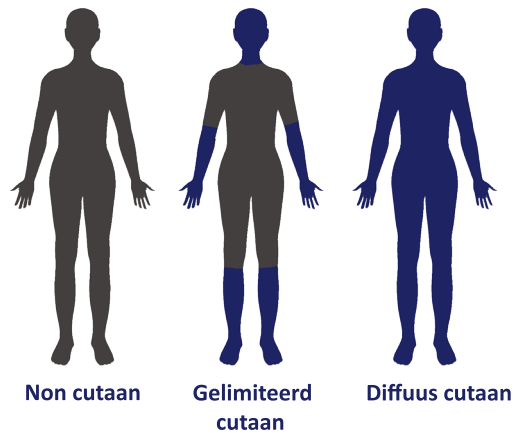
De ziekte wordt gekenmerkt door beschadigde haarvaten, auto-immuniteit en fibrose. Meer dan 95% van de SSc patiënten heeft het fenomeen van Raynaud, waarbij de kleine slagaders naar de vingers en/of tenen door kou of stress te snel samentrekken. Hierdoor ontstaan aanvallen van gevoelloze en/of verkleurde vingers of tenen. Het fenomeen van Raynaud is vaak het eerste symptoom van SSc, en veranderingen van de haarvaten kunnen in beeld gebracht worden met het nagelriemonderzoek.

Dat het immuunsysteem ontregeld is, blijkt uit het feit dat 95% van de SSc patiënten antinucleaire antistoffen heeft. Anti-centromeer (ACA), anti-topoisomerase I (ATA) en RNA-polymerase III antistoffen zijn de meest ziekte specifieke en voorkomende antistoffen bij SSc.

Fibrose is het meest zichtbaar in de huid, wat wordt gebruikt om patiënten onder te verdelen in drie subtypes, te zien in onderstaande figuur 1: non-cutane (zonder huidfibrose), gelimiteerde cutane (beperkte huidfibrose) en diffuse cutane SSc (uitgebreide huidfibrose).

Het hart, de longen en het maagdarmsstelsel worden ook vaak door fibrose aangetast. Hierdoor hebben SSc patiënten een hoge ziektelast en mortaliteit, die hoger ligt dan die van de algemene bevolking en van mensen met andere reumatische aandoeningen.

In de afgelopen decennia is er aanzienlijke vooruitgang geboekt in het begrijpen van de ziekte processen van SSc, het herkennen ervan, en de behandeling van SSc. Het doel van dit proefschrift is het verkennen van verschillende wegen om de zorg voor mensen met SSc te verbeteren. Om dit te bereiken is zowel basaal (pathofysiologie) als klinisch (diagnose, behandeling, en monitoren van uitkomsten) onderzoek nodig. In deze Nederlandse samenvatting komt de inhoud van dit proefschrift aan de orde aan de hand van een startpunt (het Leiden CCISS cohort) en vijf stappen. Bij iedere stap wordt er een introductie gegeven, de inhoud van de bijbehorende hoofdstukken samengevat en worden de bevindingen in een breder perspectief geplaatst.



Figuur 1. Subtypes systemische sclerose. Blauw geeft fibrose aan.

STARTPUNT: LEIDEN CCISS COHORT

Het CCISS cohort van het Leids Universitair Medisch Centrum is een prospectief SSc cohort dat in 2009 is opgezet. In dit cohort worden alle patiënten met SSc, die worden verwezen naar het LUMC, geïncludeerd, onafhankelijk van de aard of ernst van de SSc. Het cohort is gekoppeld aan een Zorgpad, een jaarlijks programma van 1 tot 2 dagen in het LUMC. Het doel hiervan is het screenen op orgaanbetrokkenheid, het evalueren van algemeen functioneren en zo nodig aanpassen of inzetten van een behandeling.

Voorafgaand aan het jaarlijkse bezoek van een patiënt, wordt hij/zij gevraagd om meerdere vragenlijsten in te vullen, gericht op kwaliteit van leven, symptomlast en functionele beperkingen (Figuur 2, hoofdstuk 1). Elke patiënt krijgt een consult met een arts of verpleegkundig specialist, reuma verpleegkundige en fysiotherapeut. Ook worden bloed-, urine- en serummonsters afgenomen en ondergaan patiënten een electrocardiogram en een longfunctietest. Op indicatie kunnen patiënten consulten krijgen bij een longarts, cardioloog, maagdarmlieverarts, ergotherapeut, diëtist en maatschappelijk werker. Elke patiënt wordt vervolgens besproken in het multidisciplinaire overleg, waarin specifieke adviezen over (diagnostische) follow-up, doorverwijzing naar medische specialisten of andere zorgverleners, niet-farmacologische instructies, en het starten, veranderen of stoppen van medicatie worden besproken. Alle gegevens worden verzameld in een online database.

Het CCISS cohort wordt gekenmerkt door een gestandaardiseerde en uitgebreide follow-up, en biedt daarmee een bron van gegevens voor dit proefschrift.

STAP 1: CLASSIFICATIE EN IDENTIFICATIE VAN (ZEER VROEGE) SSC PATIËNTEN

Introductie

Het identificeren van SSc patiënten in een vroeg stadium is van groot belang om snel met de behandeling te kunnen beginnen. Vroege interventies blijken immers het ziekteverloop en de resultaten bij SSc en andere reumatische aandoeningen te verbeteren. Het gebruik van classificatiecriteria voor SSc kan helpen bij vroege identificatie, en kan ook de kwaliteit van het onderzoek verbeteren door de vergelijkbaarheid van cohorten in verschillende studies te bevorderen.

De classificatie criteria voor SSc werden in 2013 geüpdatet, hetgeen leidde tot de zogenaamde ACR/EULAR 2013 criteria. Deze criteria bestaan uit de aan- of afwezigheid van de volgende symptomen en bevindingen: sclerodactylie, gezwollen vingers, teleangiëctastieën, digitale ulcera, pitting scars, pulmonale arteriële hypertensie, interstitiële longziekte, fenomeen van Raynaud, een afwijkend nagelriemonderzoek en aanwezigheid van SSc-gerelateerde antistoffen. Elk criterium heeft een score van 1 tot 4 punten. Aan de ACR/EULAR 2013 criteria voor “definitieve SSc” wordt voldaan als patiënten ≥ 9 punten hebben. Het toepassen van deze criteria heeft de classificatie van SSc patiënten vroeg in het ziekteverloop en met mildere SSc verbeterd.

In 2014 werd een stap gezet om patiënten te identificeren met hoog risico op SSc. “Zeer vroege SSc” wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van het fenomeen van Raynaud, gezwollen vingers, SSc-gerelateerde antistoffen, en afwijkend nagelriemonderzoek, de zogenoemde VEDOSS criteria. Belangrijk om te noemen is dat niet alle “zeer vroege SSc” mensen “definitieve” SSc ontwikkelen. In de “zeer vroege SSc” groep moet dus nog beter duidelijk worden wie wel en wie niet “definitieve SSc” ontwikkelt. Eén van de belangrijkste risicofactoren van deze ontwikkeling is de aanwezigheid van de SSc-specifieke antistoffen. Meer inzicht in de antistoffen tijdens deze ontwikkeling zou kunnen bijdragen tot een betere ziekteprognose.

Samenvatting

In **hoofdstuk 3** is er een literatuurstudie gedaan naar de frequentie van de SSc-gerelateerde antistoffen in “zeer vroege SSc”, en naar hun rol tijdens de ontwikkeling naar “definitieve SSc”. **Hoofdstuk 3** laat zien dat de antistof ATA in “zeer vroege SSc” minder voorkomt dan verwacht zou worden. In “zeer vroege SSc” patiënten met ACA was progressie naar “definitieve SSc” geassocieerd met hogere ACA-IgG waarden. Meer inzicht in de antistof response lijkt dus informatief te zijn voor een betere voorspelling welke patiënt “definitieve SSc” ontwikkelt. Om het probleem van het lage aantal “zeer

vroege SSc” patiënten met ATA aan te pakken, is in **hoofdstuk 3** de tijd tussen Raynaud en het eerste andere symptoom als proxy voor ontwikkeling naar “definitieve SSc” genomen. Hieruit bleek dat patiënten met een kortere duur tussen Raynaud en het eerste andere symptoom hogere ATA-IgG waarden en vaker ernstige huidbetrokkenheid hadden.

Discussie

In de reumatologie is het begrip “window of opportunity” welbekend. Op het gebied van SSc houdt dit in dat de ziekte wordt herkend voordat onomkeerbare orgaanschade is opgetreden. SSc is echter moeilijk in de vroege fase te diagnosticeren, mede door de zeldzaamheid van de aandoening en de klinische diversiteit. Dit leidt tot vertraging van de diagnose en de behandeling.

Om de ontwikkeling naar “definitieve SSc” te bestuderen, is het belangrijk om over gegevens van patiënten met “zeer vroege SSc” te beschikken. Het is goed om te vermelden dat deze “zeer vroege SSc” patiënten nog geen definitieve SSc diagnose hebben, maar een hoger risico of vermoeden hierop. De benaming “zeer vroege SSc” kan dan ook verwarrend zijn. Om de ontwikkeling van SSc meer in detail te bestuderen, is het belangrijk om een ander woord te gebruiken om patiënten in preklinische stadia te identificeren, d.w.z. personen die nog geen diagnose hebben. Omdat aanwezigheid van autoantilichamen een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van SSc is, is een mogelijkheid om dit onderscheid te maken op basis van de aanwezigheid van Raynaud en antistoffen. Het verbeteren van de prognose van de patiënten die risico lopen op SSc is gebaat bij het beter in kaart brengen van de SSc-specifieke antistoffen tijdens de ontwikkeling naar SSc.

Onlangs werd in een grote internationale studie van vijf verschillende SSc-cohorten gevonden dat “zeer vroege SSc” patiënten met ACA die “definitieve SSc” ontwikkelden hogere ACA-IgG-waarden hadden dan “zeer vroege SSc” patiënten die geen “definitieve SSc” ontwikkelden. Het zou interessant zijn om dit ook bij de “zeer vroege SSc” patiënten met ATA te onderzoeken. Gezien de zeldzaamheid van de ziekte moet internationaal samengewerkt worden om voldoende van deze patiënten te identificeren en serummonsters te verzamelen

Een belangrijke opmerking is dat er momenteel geen behandeling bestaat voor “zeer vroege SSc” patiënten, waardoor het nut van een vroege diagnose in twijfel kan worden getrokken. Het lijkt logisch dat tijdige identificatie en diagnose bijdragen aan betere uitkomsten voor deze patiëntenpopulatie, maar dit moet nog beter onderzocht worden. Tegelijkertijd kunnen patiënten de onzekerheid over de diagnose als een last ervaren.

Momenteel wordt de eerste gerandomiseerde, gecontroleerde studie uitgevoerd bij “zeer vroege SSc” patiënten: de “hit hard and early trial” in het Radboud Universitair Medisch Centrum. In deze studie zullen 30 patiënten die voldoen aan de criteria voor “zeer vroege SSc” gerandomiseerd worden tussen ofwel intraveneus methylprednisolon ofwel placebo. Het primaire eindpunt is de verandering in capillaire dichtheid tussen baseline en 12 weken.

Conclusie

Er zijn grote stappen gezet om SSc eerder te herkennen. Het is echter belangrijk te beseffen dat “zeer vroege SSc” geen diagnose is, maar een klinische verdenking hierop. Aangezien de SSc-gerelateerde antistoffen belangrijke risicofactoren zijn voor de ontwikkeling naar “definitieve” SSc, is het nodig om de aanwezigheid van antistoffen in meer detail te bestuderen tijdens deze ontwikkeling.

STAP 2: INZICHT IN DE PATHOFYSIOLOGIE VAN SSC, IN HET BIJZONDER DE BIJDRAGE VAN DE SSC-GERELATEERDE ANTISTOFFEN

Introductie

De pathofysiologie van SSc bestaat uit een wisselwerking tussen het vaat- en immuunsysteem en tenslotte fibrose, maar het is onduidelijk hoe deze drie met elkaar in verband staan. In dit proefschrift richten we ons met betrekking tot de pathofysiologie vooral op de rol van de SSc-gerelateerde antistoffen.

Antistoffen herkennen en neutraliseren ziekteverwekkers en worden door B-cellen geproduceerd. Inderdaad zijn bij SSc patiënten afwijkingen van de B-cel gevonden. Bijna alle SSc patiënten hebben aantoonbare antinucleaire antistoffen, die gericht zijn tegen de celkern. Antistoffen gericht tegen topoisomerase 1 (ATA), centromeer proteïnen (ACA) en RNA polymerase III (ARA) zijn het meest frequent in SSc. Alle drie zijn geassocieerd met verschillende klinische verschijnselen van SSc. Ook komen ze bijna niet tegelijkertijd voor in één patiënt. De vraag of deze SSc-gerelateerde antistoffen ook deels SSc kunnen veroorzaken, is één van de meest gestelde vragen binnen het onderzoeksveld.

Samenvatting

Het bewijs voor een mogelijke rol van de SSc-gerelateerde antistoffen in de pathofysiologie van SSc is in **hoofdstuk 2** samengevat. De geïnccludeerde studies zijn opgedeeld in drie delen: lessen uit 1) klinische studies, 2) diermodellen en 3) in vitro experimenten. Klinisch zijn er aanwijzingen voor een mogelijke bijdrage van de SSc-gerelateerde antistoffen aan het ontstaan van SSc. Zoals hierboven genoemd, zijn de antistoffen belangrijke risicofactoren voor SSc en associëren ze met specifieke symptomen binnen SSc. Voor de ATA antistof is het meeste bewijs. Zo verlaagt een stamceltransplantatie de ATA-waardes in het bloed, en immunisatie met topoisomerase I kan SSc-achtige ziekte en een ATA-respons in muizen induceren. Uit de muismodellen en in vitro experimenten is echter nog niet duidelijk hoe de onderliggende mechanismen werken.

Discussie

Het ophelderen van de precieze rol van de SSc-gerelateerde antistoffen is wetenschappelijk gezien een uitdaging. De belangrijkste kennishiaten zijn dat de onderliggende mechanismen onduidelijk blijven en dat de huidige gegevens voornamelijk gebaseerd zijn op klinische associaties, die slechts indirecte aanwijzingen voor causaliteit opleveren.

Een andere vraag is of de SSc-gerelateerde antistoffen niet een proxy zijn voor een onderliggend mechanisme. Zo ja, hebben de antistoffen hetzelfde onderliggende mechanisme of is dit verschillend en zijn het in feite twee verschillende ziekten? De verschillende klinische uitingen, verschillende geassocieerde HLA-regio's en een zeldzaam gelijktijdig bestaan zijn intrigerend. Het is daarom verleidelijk om te speculeren dat het inderdaad om twee verschillende ziekten gaat: ATA en ACA positieve SSc.

Conclusie

De SSc-gerelateerde antistoffen en hun onderliggende mechanismen, en dan vooral de B-cel responses, moeten daarom in toekomstig onderzoek centraal staan om hun pathogene betekenis te ontcijferen.

STAP 3: RISICO STRATIFICATIE

Introductie

Door de verscheidenheid in orgaanbetrokkenheid en symptomen van SSc zijn de ernst en het beloop bij iedere patiënt anders en is maatwerk noodzakelijk. Risicostatificatie is een essentieel element hiervan. Hierbij worden bepaalde patiëntengroepen geïdentificeerd, om het beloop te kunnen inschatten en behandelingen te personaliseren.

Tot nu toe worden de SSc-gerelateerde antistoffen gebruikt voor risicostatificatie. Zo is de aanwezigheid van ATA sterk geassocieerd met diffuse cutane SSc, vaatproblemen, en interstitiële longziekte. De aanwezigheid van ACA daarentegen wordt geassocieerd met gelimiteerde cutane SSc, calcinose en gastro-intestinale betrokkenheid, en de laagste incidentie van longfibrose, scleroderma renale crisis en cardiale betrokkenheid. Bovendien hebben ACA-positieve SSc patiënten over het algemeen een betere overleving dan ATA-positieve SSc patiënten.

Ook het geslacht en de ziekteduur kunnen bij de risicostatificatie gebruikt worden. Mannelijke patiënten hebben vaker een sneller en ernstiger ziekteverloop dan vrouwelijke patiënten. Interessant is dat mannelijke patiënten ook vaker ATA hebben in vergelijking met vrouwelijke patiënten. Het is niet bekend of er een mogelijke interactie tussen ATA, geslacht en ziekteverloop is.

Samenvattend is deze risicostatificatie nog niet voldoende eenduidig. Er is meer inzicht in deze factoren nodig om tot een preciezere risicostatificatie te komen.

Samenvatting

In **hoofdstuk 4** is gekeken naar het effect tussen ATA en geslacht voor overleving in twee verschillende SSc cohorten (Leiden CCISS en EUSTAR). Dit toonde aan dat het mannelijk geslacht een sterke risicofactor is voor sterfte bij SSc en geassocieerd is met ernstigere SSc, zelfs na correctie voor ATA. In **hoofdstuk 5** was de onderzoeksvraag of ziekteduur, ziektekenmerken en sterfte gunstiger waren naarmate SSc patiënten later in het Leiden CCISS cohort waren geïncludeerd. Er werd gezien dat voor zowel mannen als vrouwen de sterfte iets beter was bij patiënten die meer recent in het cohort waren gekomen. Ook dit hoofdstuk toonde een verhoogde mortaliteit aan bij mannelijke SSc patiënten, ook al hadden vrouwen een langere ziekteduur vóór toetreding tot het cohort.

Discussie

Een belangrijke boodschap uit hoofdstuk 4 is dat behandelaren rekening moeten houden dat de mortaliteit bij mannen met SSc hoger is dan bij vrouwen, ongeacht de aanwezigheid van bepaalde antistoffen. Deze evidente verschillen wijzen op een mogelijke bijdrage van geslacht aan het beloop van SSc. Potentiële oorzaken hiervoor liggen in beroepsmatige blootstelling, genetica, het X-chromosoom en de geslachtshormonen. Tot dusver is het bewijs voor een bijdrage van deze factoren echter zwak en biedt het geen goede verklaring voor het geslacht paradox in SSc.

Ook in de effectiviteit van de behandeling lijken er verschillen tussen mannen en vrouwen te zijn. Zo toonde een studie aan dat vrouwelijke SSc patiënten een meer pro-inflammatoire immuunrespons hadden, terwijl dit bij mannen een meer profibrotische respons was.

Al deze verschillen tussen mannen en vrouwen met SSc kunnen de ziekteprognose in de klinische praktijk beïnvloeden en effect hebben op de opzet van klinische cohortstudies en klinische trials bij SSc patiënten. Bij het opzetten en analyseren van deze studies moet dus meer rekening gehouden worden met geslacht.

Conclusie

De heterogeniteit van de klinische presentatie en van de respons op behandeling bij SSc onderstreept het belang van risicostratificatie van patiënten. Mannen hebben een ernstigere ziekte en een hogere mortaliteit dan vrouwen, maar de mechanismen hierachter blijven onduidelijk. Daarom is meer onderzoek nodig om het verloop van SSc nog preciezer te kunnen voorspellen en beter de verschillen tussen patiëntengroepen te begrijpen.

STAP 4: ZIEKTE UITKOMSTEN IN SSC

Introductie

Het gebrek aan gevalideerde uitkomstmaten is een ander probleem bij de behandeling van SSC. Deze uitkomstmaten moeten niet alleen de gezondheidsuitkomsten maar ook de ervaringen van de patiënten weergeven. Dit is van belang bij zowel het opzetten van gerandomiseerde studies, als bij het monitoren van de ziekteactiviteit en de respons op de behandeling. Fysiek functioneren hangt sterk samen met veranderingen in de kwaliteit van leven. Het verkrijgen van meer inzicht in het verloop van uitkomstmaten voor fysiek functioneren is noodzakelijk, om optimale ondersteuning te bieden aan mensen bij wie SSC een belangrijke impact heeft op het dagelijks leven en activiteiten.

Samenvatting

In **hoofdstuk 6** is het beloop van Health Assessment Questionnaire (HAQ) bij SSC patiënten beschreven. De HAQ is een door de patiënt zelf in te vullen vragenlijst, die beperkingen bij het uitvoeren van activiteiten van het algemeen dagelijks leven meet. Op groepsniveau was de gemiddelde HAQ over een gemiddelde periode van 4 jaar stabiel. Analyse op het niveau van individuele patiënten toonde aan dat de HAQ-DI bij een derde van de patiënten verslechterde. Verslechtering van de HAQ-DI kwam minder vaak voor bij patiënten met immunosuppressiva of gastro-intestinale betrokkenheid op baseline.

Discussie

Uitkomstmaten, die door de patiënten zelf worden gerapporteerd, zoals de HAQ DI, geven een waardevol inzicht in ziektelast die alleen de patiënt kent en vormen een aanvulling op objectieve uitkomstmaten. Vanwege de verschillende klinische uitingen van SSC worden op dit moment veel verschillende uitkomstmaten gebruikt. Om de uniformiteit tussen studies te bevorderen wordt het gebruik van gestandaardiseerde sets van uitkomstmaten aangeraden. Deze zogenaamde kern sets van uitkomstmaten moeten in alle klinische studies worden afgenomen. In het onderzoeksveld van SSC wordt gewerkt aan de ontwikkeling van een dergelijke kern set en aan criteria om responders en non responders van elkaar te kunnen onderscheiden.

Uit de studie in **hoofdstuk 6** blijkt dat de HAQ op groepsniveau licht verslechtert over meerdere jaren, terwijl er bij een deel van de individuele patiënten wel een verbetering of verslechtering in de tijd optrad. Bij de interpretatie moet worden opgemerkt dat het herhaalde gebruik van dezelfde vragenlijst, wegens aanpassing

aan de gezondheidssituatie, kan leiden tot een onderschatting van de problemen waarmee een patiënt wordt geconfronteerd. Deze bevindingen suggereren dat analyses op het niveau van individuele patiënten een beter inzicht kan geven in het verloop van de ziekte en/of de respons op therapie.

Een dergelijke aanpak is in overeenstemming met de huidige ontwikkeling van zogenaamde samengestelde respons-indexen, waarbij meerdere uitkomsten bij één patiënt tegelijkertijd worden beschouwd. Onlangs is de American College of Rheumatology Composite Response Index (CRISS) ontwikkeld voor patiënten met diffuse cutane SSc. Deze is gevalideerd en wordt nu in meerdere trials gebruikt. Hetzelfde proces wordt herhaald voor patiënten met beperkte cutane SSc, het zogenaamde CRISTAL-project (Combined Response Index for Scleroderma Trials Assessing Limited cutaneous SSc).

De opzet van trials voor interventies gericht op het fenomeen van Raynaud is ook een uitdaging, vanwege verschillen tussen patiënten en de directe invloed van temperatuur en seizoenen waarmee bij de interpretatie van de gegevens rekening moet worden gehouden. Een cross-over gerandomiseerde studieopzet, die met deze uitdagingen rekening houdt, zou daarvoor een geschikte oplossing kunnen zijn. Een andere uitdaging ligt bij de te gebruiken uitkomstmaten bij het fenomeen van Raynaud. Op dit moment worden vooral subjectieve uitkomstmaten ingezet in onderzoek, maar idealiter zouden deze moeten worden aangevuld met fysiologische metingen die kunnen bijdragen aan het inzicht van de effecten van behandelingen op de onderliggende pathofysiologie. Het is daarbij interessant om ook na te gaan in hoeverre fysiologische verbeteringen worden weerspiegeld in de ervaringen van patiënten. Momenteel worden nieuwe patiënt gerapporteerde instrumenten ontwikkeld die de ervaring van de patiënt met het fenomeen van Raynaud beter weergeven en een zogenaamde core set van uitkomstmaten voor het fenomeen van Raynaud en digitale ulcera.

Conclusie

De heterogeniteit en chroniciteit van SSc pleiten voor het gebruik van uitkomstmaten die goed kunnen inspelen op alle veranderingen in de gezondheidstoestand die in de loop van de tijd kunnen optreden. Bovendien is consensus over een core set van uitkomsten voor de verschillende manifestaties van SSc nodig om vergelijkingen tussen studies mogelijk te maken.

STAP 5: BEHANDELING VAN SSC: OPTIMALISEREN VAN PARAMEDISCHE ZORG

Introductie

Tenslotte de vijfde en laatste stap: het verbeteren van de huidige zorg voor SSc patiënten. Vanwege het klinisch heterogene karakter van SSc vereist optimale zorg een multidisciplinaire aanpak, waarvan niet-medicamenteuze zorg een belangrijk onderdeel is. Het belang van paramedische zorg bij de behandeling van SSc wordt algemeen erkend. Een groot deel van de SSc patiënten en hun behandelaren heeft aangegeven dat er ruimte is voor de verbetering van de kwaliteit en toegankelijkheid ervan. Daarbij is de wetenschappelijke basis van een aantal niet-medicamenteuze interventies beperkt. Dit proefschrift zal zich richten op de toepassing van zilverdraad handschoenen voor het Raynaud fenomeen, en op lichamelijke activiteit en fysio- en oefentherapie bij SSc patiënten.

Samenvatting

In **hoofdstuk 7** wordt een gerandomiseerde cross-overstudie beschreven, waarbij patiënten werden gerandomiseerd om normale katoenen handschoenen en zilverdraad handschoenen in twee verschillende volgordes te dragen. Bij beide handschoenen werd een vermindering van de last van Raynaud vastgesteld, maar er kon geen bijkomend voordeel van de zilverdraad handschoenen ten opzichte van katoenen handschoenen worden aangetoond.

Om de kwaliteit en toegankelijkheid van oefentherapie bij SSc te optimaliseren, werden in **hoofdstuk 8** eerst de niveaus van lichamelijke activiteit van SSc patiënten vergeleken met die van de algemene Nederlandse bevolking. Het totaal aantal minuten lichamelijke activiteit per week was significant lager bij SSc patiënten vergeleken met de algemene bevolking. Ten tweede werd in **hoofdstuk 9** de literatuur over het effect van oefentherapie bij SSc geïnventariseerd en samengevat. De geïncludeerde studies lieten gunstige effecten van hand-, orofaciale of aerobe oefeningen zien. Het is echter moeilijk om hieraan algemene conclusies te verbinden, omdat er grote verschillen waren tussen de studies, met name wat betreft de aard, de dosering en de wijze van uitvoering van de oefeningen. Ten derde werden twee onderzoeken uitgevoerd naar de huidige fysio- en oefentherapeutische zorg: één bij de SSc patiënten van het Leidse CCISS cohort (**hoofdstuk 10**) en één bij hun behandelende fysiotherapeuten (**hoofdstuk 11**). In **hoofdstuk 10** vonden wij een grote variabiliteit in het gebruik van en de inhoud van fysiotherapie tussen SSc patiënten. Met betrekking tot toekomstige zorgbehoefte bleek uit zowel **hoofdstuk 8** als **10** dat een aanzienlijk deel van de patiënten aangaf behoefte te hebben aan fysio- of oefentherapie. In **hoofdstuk 11**

werd aangetoond dat fysiotherapeuten die SSc patiënten behandelen behoefte hadden aan aanvullende informatie en scholing over SSc. Zowel communicatie als educatie zijn essentiële elementen in het proces om de oefentherapeutische zorg voor SSc patiënten te optimaliseren. Ten vierde werden in **hoofdstuk 12** focusgroepen gehouden met alle belanghebbenden (patiënten, fysio- en oefentherapeuten, reumatologen en gespecialiseerd verpleegkundigen) die tot doel hadden aanbevelingen te formuleren over de communicatie tussen fysiotherapeuten in de eerstelijnszorg en zorgverleners in ziekenhuizen die betrokken zijn bij de behandeling van SSc. Daarnaast werden aanbevelingen gedaan voor een scholing over SSc van eerstelijns fysiotherapeuten.

Discussie

De volgende stap om de niet-medicamenteuze zorg bij SSc verder te verbeteren is enerzijds het uitvoeren van methodologisch verantwoorde, gerandomiseerde trials om de wetenschappelijke basis te versterken, en anderzijds het implementeren van al beschikbaar bewijs en van aanbevelingen om de onderlinge communicatie en de opleiding van fysio- en oefentherapeuten te verbeteren. De sleutel in deze processen is de samenwerking met alle betrokken partijen: van patiënten tot artsen, en van zorgverleners tot beleidsmakers en subsidiegevers.

Niet-medicamenteuze interventies omvatten niet één enkele behandelmodaliteit, maar eerder een pakket van zorg. Zo worden bijvoorbeeld interventies als oefentherapie of dieetadvisering vrijwel altijd gecombineerd met voorlichting, advisering en instructies. Bij het ontwerpen van gerandomiseerde gecontroleerde trials naar niet-medicamenteuze interventies moet dan ook gebruik worden gemaakt van de expertise en richtlijnen die er zijn op het gebied van de evaluatie van complexe interventies. Een andere voorwaarde voor een correcte uitvoering van zo'n studie is de beschikbaarheid van zorgverleners met specifieke deskundigheid, hetgeen gezien de zeldzaamheid van de aandoening vooral in de eerste lijn een uitdaging is. Een aanpak om zorgverleners op maat op te leiden en te trainen om patiënten met deze complexe aandoening zo dicht mogelijk bij hun woonomgeving optimaal te behandelen is een noodzaak. Dit houdt in dat zodra een SSc patiënt een indicatie heeft voor oefentherapie, de patiënt een fysio- of oefentherapeut in de buurt kiest. Bij de keuze kan een bestaand netwerk van fysio- en oefentherapeuten met specifieke deskundigheid op het gebied van reumatische aandoeningen (Reumanetnl.nl) helpen. Vervolgens wordt aan de fysio- of oefentherapeut voorgesteld om deel te nemen aan een korte nascholing over SSc, die bij voorkeur online wordt aangeboden en geaccrediteerd is door de landelijke beroepsvereniging. Met een dergelijke "on demand" training kan deskundige eerstelijns zorg worden gerealiseerd bij een zeldzame ziekte.

Deze opzet zal doeltreffender zijn indien zij wordt ingebed in een samenwerkingsnetwerk tussen primaire, secundaire en tertiaire zorgverleners en SSc patiënten. Een dergelijk netwerk zou kunnen worden verbonden aan het eerder genoemde landelijke platform van fysio- en oefentherapeuten therapeuten in de reumatologie. Als dit voorgestelde zorgmodel werkt, kan het idealiter als voorbeeld dienen voor andere zeldzame en complexe ziekten waarbij het leveren van gespecialiseerde zorg dicht bij de patiënt gewenst is.

Conclusie

Niet-medicamenteuze interventies vormen een essentieel onderdeel van de behandeling van mensen met SSc. Om de kwaliteit en toegankelijkheid van deze zorg te optimaliseren, is een systemische aanpak, gericht op kennis over (kosten)effectiviteit, communicatie en bij- en nascholing gewenst, waarbij alle relevante belanghebbenden worden betrokken.

TOT SLOT: HOE BEREIKEN WE DE BESTEMMING?

In dit proefschrift zijn verschillende stappen op de weg naar verbetering van de zorg voor SSc patiënten besproken. Ook wordt geschetst wat er nog moet gebeuren om deze bestemming te bereiken. SSc heeft een hoog fysiek, emotionele en sociale belasting voor patiënten en hun naasten. Het bieden van de passende zorg van hoge kwaliteit voor elke individuele patiënt is een uitdaging ook voor alle betrokken zorgverleners. Fundamenteel onderzoek is belangrijk voor het ontrafelen van de rol van de SSc-gerelateerde antistoffen en de pathofysiologische processen die geslacht, antistoffen en de klinische uitingen binden. Toegepast onderzoek moet ernaar streven om de prognose en ziekte-uitkomsten specifiek en preciezer te maken. Tegelijk moeten farmacologische en niet-medicamenteuze interventies worden geoptimaliseerd en waar nodig geëvalueerd worden om mensen met SSc te ondersteunen bij de vele en ernstige problemen die deze chronische aandoening in hun dagelijks leven veroorzaakt. Met een systematische aanpak die rekening houdt met de behoeften en voorkeuren van patiënten en hun naasten, artsen en andere zorgverleners, in combinatie met nationale en internationale samenwerking, zullen de hierboven geschetste doelen eerder bereikt kunnen worden.