

Samenvatting

Samenvatting

Sarcoïdose is een multisysteem aandoening waarvan de oorzaak nog onbekend is. De ziekte wordt gekarakteriseerd door ontstekingsactiviteit en vorming van granulomen. Sarcoïdose kan zich in alle orgaansystemen presenteren, met functievermindering van het betreffende orgaansysteem gepaard gaan en een heel divers klachtenpatroon geven. Naast orgaanspecifieke klachten hebben patiënten regelmatig veel hinder van niet orgaanspecifieke klachten, zoals verminderde inspanningstolerantie, kortademigheid bij inspanning, algemene zwakte en vermoeidheid.

Farmacologische behandelopties zijn gericht op het behandelen van de ziekte (onderdrukking van de inflammatie) en behoud van orgaanfunctie. Ondanks effectieve behandeling van de sarcoïdose en uitdoven van de ziekteactiviteit houden veel patiënten last van vermoeidheid en beperkte inspanningstolerantie. Medicatie is dan ook geen oplossing voor deze klachten. Voor het verbeteren van conditie en spierkracht is fysieke training noodzakelijk.

Fysieke training is een effectief gebleken interventie bij de behandeling van fysieke beperkingen bij chronische (long)ziekten, gericht op verminderen van vermoeidheid en kortademigheid bij inspanning en tevens verbetering van de inspanningstolerantie. Wetenschappelijke bewijs voor de effectiviteit van deze interventie bij sarcoïdosepatiënten is beperkt. De aanwezige kennis komt veelal voort uit observationele studies met kleine patiëntenpopulaties.

De studies die beschreven worden in dit proefschrift hebben tot doel de gevolgen van sarcoïdose, de relaties tussen vermoeidheid, de karakteristieken van de patiënten en het inspanningsvermogen te beschrijven. Daaropvolgend is ook de invloed van fysieke training op het inspanningsvermogen, spierkracht en bovenal vermoeidheid onderzocht.

De sarcoïdosepatiënten die geïnccludeerd zijn in deze studies waren verwezen naar het (voormalig) ild (interstitial lung disease) care team van Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede. Gedurende een periode van 22 maanden voerden alle patiënten één of meerdere malen inspanningstesten en spiertesten uit, daarnaast werden vragenlijsten afgenomen, voor en na een fysiek trainingsprogramma. Aan de hand van deze gegevens, een uitgebreid literatuuronderzoek en een survey onder sarcoïdose experts, werden aanbevelingen opgesteld ten aanzien van het inzetten van fysieke training bij sarcoïdose.

Weergave van de belangrijkste bevindingen

Hoofdstuk 1, geeft een algemene inleiding en overzicht van de pathogenese, epidemiologie, klinische presentatie en niet-specifieke klachten bij sarcoïdose. Deze niet orgaan-specifieke klachten, zoals vermoeidheid, verminderde inspanningstolerantie, gewrichtsklachten hebben forse invloed op het dagelijks leven van de

patiënt. De rol van zowel farmacologische als niet-farmacologische behandelopties worden behandeld.

In **hoofdstuk 2**, wordt een overzicht van de literatuur gegeven ten aanzien van de uiteenlopende gevolgen voor de patiënt van de ziekte. Naast de orgaan-specifieke klachten hebben niet orgaan-specifieke klachten, zoals vermoeidheid, verminderde inspanningstolerantie, dunne vezelneuropathie, depressieve klachten en cognitieve stoornissen een grote invloed op het dagelijks (sociale en professionele) leven van patiënten. Dit leidt tot een verminderde kwaliteit van leven (KvL). Daarom wordt een multidisciplinaire behandeling aanbevolen voor deze patiënten met zowel aandacht voor de somatische als de psychologische aspecten van deze grillige ziekte. Glucocorticoiden worden nog steeds meestal als eerste ingezet als medicamenteuze behandeling wenselijk is. Echter, sommige patiënten hebben een meer agressieve behandelvorm nodig. Het besluit om te starten met immunosuppressieve behandeling moet worden gebaseerd op zowel de ernst van de symptomen, als de impact van deze symptomen op de KvL van de patiënt, als de mate van verminderde orgaanfunctie en/of schade. Sarcoïdosepatiënten kunnen ook baat hebben bij niet-farmacologische behandelopties. Het is van belang de impact van vermoeidheid, dunne vezelneuropathie, cognitieve stoornissen, pijn, slaapstoornissen en andere relevantie aspecten van deze multisysteem ziekte te kennen om een optimaal behandelregime te kunnen bieden. Behandeling op maat is hierbij essentieel.

Hoofdstuk 3, geeft een weergave van het validatie proces van de King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ) in een Nederlandse sarcoïdosepopulatie. De KSQ is een compacte vragenlijst die de gezondheidstoestand van de sarcoïdosepatiënt in vijf modules in kaart brengt (Algemene gezondheidstoestand, Longen, Medicatie, Huid en Ogen). De KSQ is eerder in één Engels cohort gevalideerd. De KSQ werd vertaald aan de hand van internationale richtlijnen en werd getest in interviews met patiënten. Patiënten vulden meerdere vragenlijsten tweemaal in, twee weken na elkaar. Van de 98 patiënten hadden er 85 long, 22 huid en 24 oogklachten. De construct validiteit van de KSQ Algemene Gezondheidstoestand module in relatie tot World Health Organization Quality of Life-Bref vragenlijst was sterk. De Medicatiemodule toonde een zwakke correlatie met de meeste vragenlijsten, waaronder de FAS (Fatigue Assessment Scale (FAS): vermoeidheidsvragenlijst; $r=0.39$). De correlaties met orgaan-specifieke vragenlijsten varieerden van sterk voor Ogen ($r=0.75$), Huid ($r=0.62$) tot matig voor Long ($r=-0.45$ met MRC dyspnoe schaal). De correlaties tussen het domein KSQ Algemene gezondheidstoestand ($r=0.81$) en alle generieke vragenlijsten (Euroqol-5D-5 level (EQ-5D-5L), Global Rating of Change – Quality of Life (GRC-QoL), and WHOQOL-Bref waren sterk: vooral het domein Energie en Vermoeidheid ($r=0.84$). Alle modules van de KSQ correleerden matig tot sterk met de FAS ($r=0,50-0.81$). De orgaanspecifieke module Long van de KSQ liet geen relatie zien met longfuncties, behalve een zwakke relatie met FVC % van voorspeld ($r=0.24$). De interne consistentie was goed voor alle

KSQ modules (Cronbach's α 0.72-0.93). Intraclass correlatie coëfficiënten (0.70-0.90) en Bland-Altman plots lieten goede herhaalbaarheid zien van de KSQ. De Nederlandse KSQ is de eerste Gezondheidstoestand vragenlijst voor sarcoïdosepatiënten in Nederland. Daarnaast is het ook de eerste niet-Engelse validatie van de vragenlijst. De KSQ is gemakkelijk in te vullen en aan te passen op individuele orgaan betrokkenheid. De KSQ is een betrouwbaar en valide instrument om gezondheidstoestand van Nederlandse sarcoïdosepatiënten te bepalen.

Hoofdstuk 4, geeft de relatie tussen vermoeidheid, inspanningsvermogen en patiëntkarakteristieken (leeftijd, geslacht, tijd sinds diagnose, body mass index (BMI), longfunctie en ontstekingsparameters) bij sarcoïdosepatiënten weer. Daarnaast wordt de voorspellende waarde van uitkomsten van inspanningstesten en andere relevante patiëntkarakteristieken ten opzichte van de onafhankelijke variabele vermoeidheid weergegeven. Alle patiënten voerden inspanningstesten (6 minuten wandeltest (6MWT), Steep Ramp Test (SRT)) en spierkrachttesten (handknijpkracht: HGS, chair rise time (CRT), kracht van de elleboogbuigers (EFMS)) uit. Vermoeidheid werd gemeten met behulp van de FAS bij alle patiënten. In totaal werden 146 patiënten geïnccludeerd in deze cohortstudie. Het inspanningsvermogen liet een zwakke correlatie met vermoeidheid zien ($r=0.25$, $p=0.002$ bij 6MWD % van voorspeld; $r=0.24$, $p=0.003$ bij SRT). Vermoeidheid correleerde niet met demografische variabelen (leeftijd, BMI, tijd sinds diagnose). Ontstekingsparameters, longfunctie en handknijpkracht lieten ook geen significante correlaties met vermoeidheid zien. Meervoudige regressie analyse liet zien dat alleen vrouwelijk geslacht ($t=-2,614$, $p=0.01$) en 6MWD % van voorspeld ($t=-2.773$, $p=0.006$) onafhankelijke voorspellers van vermoeidheid waren. Echter, de r^2 gaf aan dat deze twee variabelen samen slechts 11% van de FAS score verklaarden. Concluderend naar aanleiding van deze studie kan gesteld worden dat vermoeidheid (prevalentie 77%) en verminderd inspanningsvermogen (prevalentie 75%) substantiële problemen zijn bij patiënten met sarcoïdose. Het is algemeen geaccepteerd dat sarcoïdose-gerelateerde vermoeidheid multifactorieel van aard is. Deze studie slaagde er niet in op basis van de vergaarde data belangrijke associaties met vermoeidheid te vinden. Verder onderzoek om het fenomeen vermoeidheid te ontrafelen bij sarcoïdosepatiënten is belangrijk, om zowel farmacologische en non-farmacologische behandelstrategieën verbeteren.

Hoofdstuk 5, geeft inzicht in het gebruik van een fysiek trainingsprogramma op maat bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF), of eind-stadium-sarcoïdose-gerelateerde longfibrose. In beide gevallen hebben patiënten veel hinder van toenemende kortademigheid, verminderde inspanningstolerantie en vermoeidheid. Alle vierentwintig patiënten die werden verwezen naar het ild care expertiseteam van Ziekenhuis Gelderse Vallei, te Ede voerden inspanningstesten (6MWT, SRT), spierkrachttesten (HGS, EFMS) en longfunctietesten (FVC, DLCO, FEV₁) uit. Deze metingen werden gedaan bij aanvang en na het afronden van een 12-weken

durend fysiek trainingsprogramma. Bij aanvang bleek bij beide groepen het percentage van het voorspelde longfunctietest (FVC, DLCO, FEV₁) en inspanningstolerantie (6MWT, VO₂max) verminderd. Na het afronden van het trainingsprogramma was het inspanningsvermogen verbeterd (>10% verbetering op 6MWT) bij 13 patiënten (54.2%): bij zeven patiënten met IPF en zes met sarcoïdose. Ook andere, secundaire, uitkomstmaten, zoals longfunctietesten vertoonden verbetering bij sommige patiënten. Een 12-weken durend fysiek trainingsprogramma kan ervoor zorgen dat het inspanningsvermogen verbeterd of stabiel blijft bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (ondanks ziekteprogressie) en sarcoïdose met longfibrose. De resultaten van deze pilotstudie kunnen gebruikt worden om prospectieve studies op te zetten gericht op het beantwoorden van de vragen ten aanzien van het effect van fysieke training bij patiënten met deze progressieve, niet te genezen, ziekte.

In **hoofdstuk 6**, worden de resultaten weergegeven van sarcoïdosepatiënten die een fysiek trainingsprogramma hebben gevolgd. Het doel van deze studie was te bepalen of een fysiek trainingsprogramma inspanningsvermogen verbeterd en vermoeidheid verminderd. In ons centrum worden alle sarcoïdosepatiënten routinematig doorverwezen naar Afdeling Fysiotherapie om inspanningsvermogen en spierkracht te bepalen. Aan het begin en na het volgen van een 12-weken durend fysiek trainingsprogramma werden inspanningsvermogen (6MWT, SRT), spierkracht (HGS, EFMS, CRT), vermoeidheid (FAS) en longfunctietesten (FVC, DLCO, FEV₁) uitgevoerd. Negentig patiënten voerden deze testen uit, 49 patiënten (groep I) volgden het trainingsprogramma en 41 kozen ervoor dit niet te doen (groep II). Ten aanzien van vermoeidheid, longfunctie en inspanningsvermogen verschilden deze twee groepen bij aanvang niet van elkaar. De 6MWD in groep I verbeterde in 12-weken tijd, terwijl deze in groep II niet veranderde ($F=72.2$, $p<0.001$). Groep I liet een significant grotere afname van vermoeidheid zien vergeleken met groep II ($F=6.27$, $p=0.014$). De longfunctie veranderde in beide groepen niet. In deze studie vonden we dat door een gesuperviseerd 12-weken durend fysiek trainingsprogramma inspanningsvermogen, spierkracht toeneemt en vermoeidheid afneemt bij patiënten met sarcoïdose. De resultaten waren onafhankelijk van leeftijd, geslacht, tijd sinds diagnose, longfunctie bij aanvang, ontstekingswaarden en farmacologische interventies. Onze aanbeveling is dat fysieke training als eerste lijn therapie bij sarcoïdosepatiënten dient te worden overwogen, vooral bij patiënten met verminderd inspanningsvermogen, verminderde spierkracht en/of vermoeidheid.

Hoofdstuk 7, bestaat uit een systematisch literatuuroverzicht (fase I) ten aanzien van fysieke training bij patiënten met sarcoïdose. Een uitgebreide zoekstrategie resulteerde in vier publicaties. Al deze studies lieten positieve resultaten zien ten aanzien van het verbeteren van inspanningsvermogen, verminderen van vermoeidheid en verbeteren van KvL. Ondanks het feit dat er nog weinig onderzoek is gedaan ten aanzien van dit onderwerp is er een duidelijke aanwijzing dat fysieke training een

positieve bijdrage kan leveren bij het beïnvloeden van deze zeer belastende symptomen.

De uitkomsten van dit systematische literatuuroverzicht zijn leidend geweest bij het verkrijgen van consensus, tussen sarcoïdose experts, over aanbevelingen ten aanzien van fysieke training als interventie bij sarcoïdosepatiënten met verschillende manifestaties van de ziekte (fase II en III). De meeste experts waren longartsen (82%) en de meerderheid (70%) had meer dan 10 jaar ervaring met sarcoïdosepatiënten. Fysieke training wordt gezien als een waardevolle en veilige interventie. Pulmonale betrokkenheid, vermoeidheid en spier- en extrapulmonale betrokkenheid werden gezien als de meest belangrijke indicaties voor fysieke training. Bijna 50% van de respondenten op de survey gaf aan dat specifieke situaties zijn waarin fysieke training mogelijk risico's met zich meebrengt, zoals bij onbehandelde cardiale ritmestoornissen. De verzamelde resultaten uit fase I en fase III werden gebruikt om 10 aanbevelingen voor het gebruik van fysieke training bij sarcoïdose op te stellen. Uiteindelijk werden deze aanbevelingen voorgelegd aan een panel van 15 leidende internationale sarcoïdose experts, bekend met fysieke training bij sarcoïdose. Aanbevelingen met een consensus minder dan 75% werden niet opgenomen in de definitieve selectie. Dit proces heeft geresulteerd in acht aanbevelingen ten aanzien van indicaties voor fysieke training, gestandaardiseerde evaluatie, inhoud van het trainingsprogramma, veiligheidsoverwegingen en monitoring tijdens training.

Hoofdstuk 8, bevat de Engelstalige samenvatting met daarin de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift en de algemene discussie. Dit proefschrift beschrijft de gevolgen van de ziekte sarcoïdose en de effecten van een fysiek trainingsprogramma op de gevolgen van deze ziekte. Fysieke training is een goed beschreven, veel onderzochte, veilige en effectieve interventie voor de revalidatie bij chronische ziekten. Sarcoïdose heeft een heel divers karakter met verschillende fenotypen. Het kan zich presenteren met een breed spectrum aan symptomen, zoals verminderde inspanningstolerantie, algemene spierzwakte, vermoeidheid en verminderde KvL. Dit maakt dat dat behandeling op maat erg belangrijk is, dit geldt ook voor het inzetten van fysieke training modaliteiten. Kort gezegd, gesuperviseerde fysieke training bij sarcoïdose kan het inspanningsvermogen, de KvL verbeteren, vermoeidheid en kortademigheid verminderen. Iedere patiënt met deze symptomen zou een fysiek trainingsprogramma aangeboden dienen te krijgen. Hierbij is het essentieel dat de fysieke status voorafgaand aan het trainingsprogramma gestructureerd en uitgebreid in kaart wordt gebracht. Vermoeidheid, kortademigheid, spierkracht en inspanningsvermogen zijn belangrijke onderdelen.

Om fysieke training bereikbaar te maken voor meer sarcoïdosepatiënten is het belangrijk dat er richtlijnen worden opgesteld. De heterogeniteit van de sarcoïdosepatiënten, met uiteenlopende symptomen, zorgt ervoor dat een fysiek trainingsprogramma op maat aangepast dient te worden. In dit proefschrift is getracht een begin te maken met de ontwikkeling van richtlijnen door middel van het vergroten

van de wetenschappelijke kennis op het vlak van fysieke training bij sarcoïdose. Daarnaast zijn aanbevelingen voor de implementatie van fysieke training bij deze patiëntengroep opgesteld. Het is echter nog niet bekend welke patiënten het meest baat hebben bij fysieke training, welke trainingsmodaliteiten het meest effectief zijn bij het verminderen van sarcoïdose-gerelateerde vermoeidheid. Ook de optimale frequentie, intensiteit en duur van het trainingsprogramma zijn onbekend. Dit zijn belangrijke vragen om te beantwoorden in toekomstig onderzoek, om behandelstrategieën te optimaliseren.

Hoofdpunten

- Naast farmacologische interventies dient de begeleiding van symptomatische sarcoïdosepatiënten behandelstrategieën gericht op een gezonde leefstijl en verbetering van de fysieke fitheid te bevatten.
- Kennis van trainingsprincipes en de pathofysiologie van sarcoïdose zijn essentieel voor het optimaal kunnen begeleiden van een effectief fysiek trainingsprogramma.
- Ondanks de complexiteit van de aanwezige symptomen bij sarcoïdosepatiënten is gesuperviseerde fysieke training een veilige en effectieve interventie gebleken ter bevordering van klinische verbetering.
- Het volgen van een fysiek trainingsprogramma leidt tot verbetering van het inspanningsvermogen, vermoeidheid en kwaliteit van leven bij patiënten met sarcoïdose.