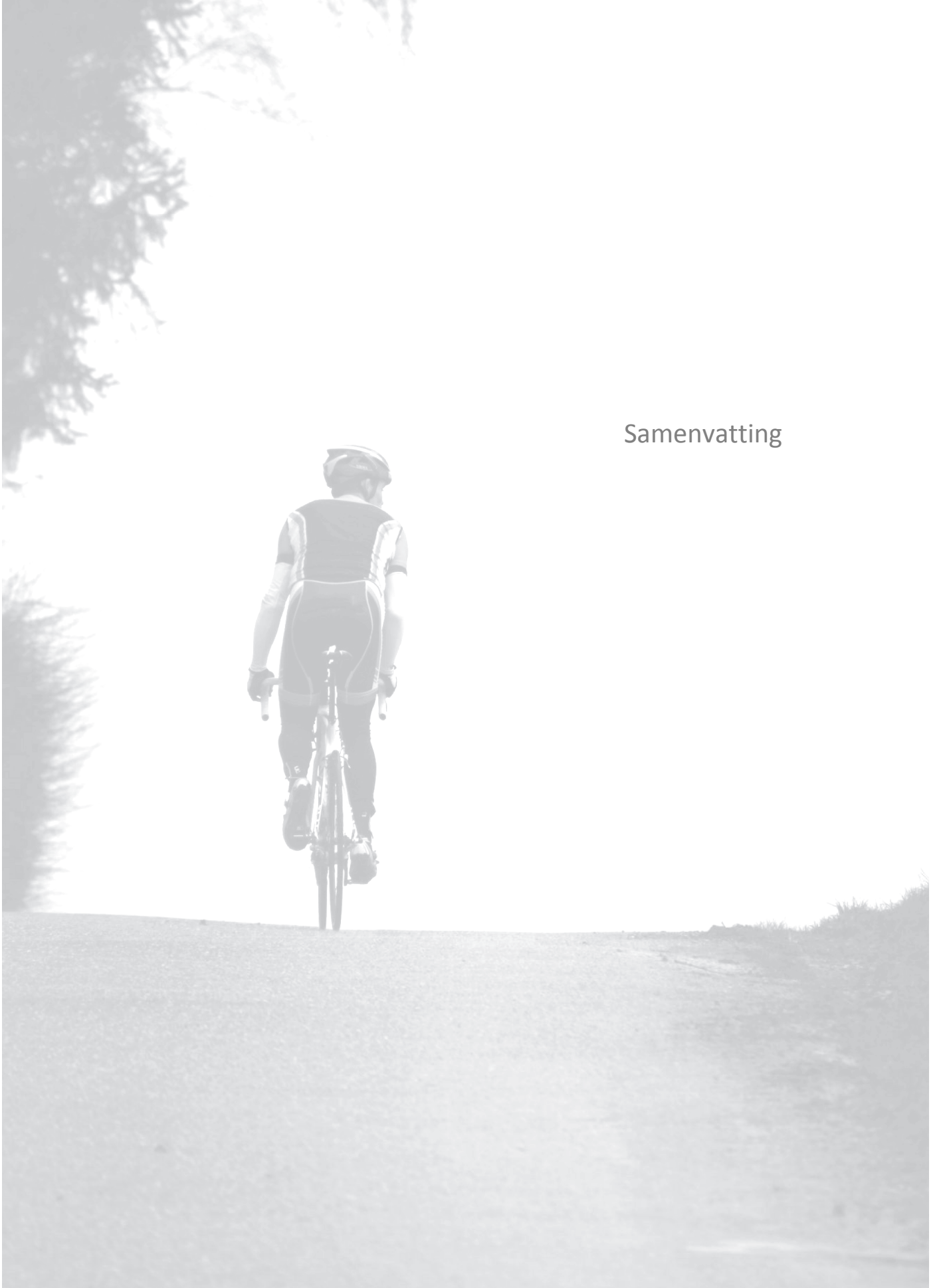


Samenvatting



Samenvatting

Sarcoïdose is een multisysteemaandoening, welke gekenmerkt wordt door ontstekingsactiviteit met de vorming van niet-verkazende granulomen. Granulomen zijn ophopingen van afweercellen, die overal in het lichaam kunnen voorkomen en tot functievermindering van een orgaan kunnen leiden. Tot op heden is de oorzaak voor het ontstaan van sarcoïdose onbekend. Verondersteld wordt dat sarcoïdose het resultaat is van een buitensporige afweerreactie bij een genetisch vatbaar persoon, als gevolg van blootstelling aan specifieke prikkels uit de omgeving, zoals virussen, schimmels, bestrijdingsmiddelen, silica of metaaldeeltjes. Na de aanslag op het World Trade Center in New York bijvoorbeeld is de incidentie van sarcoïdose onder de betrokken brandweermannen toegenomen, waarschijnlijk doordat zij toen blootgesteld zijn aan grote hoeveelheden anorganische stoffen. Ook andere lichaamsvreemde stoffen, zoals de inkt in een tatoeage, kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van sarcoïdose.

Sarcoïdose komt over de hele wereld voor bij alle rassen, bij zowel mannen als vrouwen. Het kan op alle leeftijden beginnen, maar met name bij jong volwassenen in de leeftijdscategorie van 25-45 jaar. Over het algemeen is de ernst van de ziekte en het beloop ernstiger bij mensen van het negroïde ras. De incidentie van sarcoïdose in Nederland wordt geschat op 20 per 100.000 inwoners en de prevalentie 50 per 100.000 inwoners.

Patiënten kunnen zich met een grote verscheidenheid aan klachten melden bij hun arts. Dit is mede afhankelijk van de betrokken organen en de activiteit, duur en ernst van de ziekte. Alle orgaansystemen van het menselijk lichaam kunnen betrokken zijn, maar bij de meeste patiënten zijn de longen aangedaan. De ogen, huid, het musculoskeletale en het lymfesysteem zijn ook veelvuldig bij de ziekte betrokken. Naast orgaan-specifieke symptomen hebben patiënten frequent last van niet-orgaan specifieke symptomen, zoals pijn, gewrichtsklachten, vermoeidheid, spierzwakte en inspanningsintolerantie. Deze sarcoïdose gerelateerde functiebeperkingen kunnen leiden tot problemen in het dagelijks functioneren en tot een verminderde kwaliteit van leven (KvL).

Overzicht bevindingen

Fysieke training is reeds effectief gebleken voor de behandeling van fysieke beperkingen bij meerdere chronische aandoeningen. Tot op heden is er weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan op het gebied van de effectiviteit van training bij sarcoïdose. Desondanks worden sarcoïdosepatiënten met fysieke beperkingen veelvuldig door hun arts verwezen naar een fysiotherapeut. Vanuit het oogpunt van evidence-based practice is wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk ter onderbouwing van deze behandeloptie. Hierbij dient allereerst onderzocht te worden in welke mate fysieke beperkingen voorkomen bij patiënten met sarcoïdose.

De studies die beschreven worden in dit proefschrift hebben dan ook enerzijds tot doel het bepalen van de prevalentie van fysieke beperkingen bij sarcoïdose en anderzijds het onderzoeken van de meerwaarde van het gebruik van fysieke testen in de begeleiding van sarcoïdosepatiënten. Voor deze studies zijn sarcoïdosepatiënten geïnccludeerd die verwezen waren naar het voormalig ild (interstitial lung disease) care team van het Maastricht Universitair Medisch Centrum. In de laatste studie wordt gekeken naar de invloed van fysieke training op de mate van vermoeidheid, fysieke beperkingen en KvL bij patiënten met sarcoïdose. In deze studie zijn sarcoïdosepatiënten geïnccludeerd die door hun longarts van het Orbis Medisch Centrum werden verwezen naar de fysiotherapeut.

Hoofdstuk 1 geeft als algemene inleiding een overzicht van de pathogenese, epidemiologie, klinische kenmerken en het ziekteverloop van sarcoïdose. Tevens wordt de mogelijke rol van fysieke metingen voor het in kaart brengen van de lichamelijke situatie en de rol van fysieke training in de begeleiding van sarcoïdosepatiënten besproken. Tenslotte wordt een overzicht van de inhoud van dit proefschrift gepresenteerd.

Hoofdstuk 2 geeft een literatuuroverzicht omtrent de prevalentie, het vaststellen en behandelen van spierzwakte en inspanningsintolerantie bij patiënten met sarcoïdose en de relaties tussen deze fysieke beperkingen enerzijds en vermoeidheid, kortademigheid en KvL anderzijds.

Spierzwakte en inspanningsintolerantie bij sarcoïdose blijken frequent voorkomende problemen te zijn met een aanhoudend karakter. De resultaten van de gebruikelijke klinische testen, zoals longfunctietesten en thoraxfoto's, blijken deze fysieke gezondheidsklachten niet goed in kaart te brengen. Fysieke testen zijn wel geschikt om de aanwezigheid van spierzwakte en inspanningsintolerantie aan te tonen. Tevens kunnen inspanningstesten bruikbaar zijn in de vroegdiagnostiek van longbetrokkenheid en in de diagnostiek van sarcoïdose geassocieerde pulmonale hypertensie. Gesuggereerd wordt dat zowel spierzwakte als inspanningsintolerantie onderliggende oorzaken kunnen zijn voor het ontstaan van vermoeidheid en kortademigheidsklachten. Daarom dienen artsen zich er van bewust te zijn dat patiënten met vermoeidheids- en/of kortademigheidsklachten mogelijk ook fysieke beperkingen hebben, welke kunnen leiden tot een verminderde KvL. Dit hoofdstuk benadrukt dan ook de klinische relevantie van het gebruik van fysieke testen in de begeleiding van sarcoïdosepatiënten.

Ondanks het feit dat fysieke training zijn meerwaarde heeft bewezen bij verschillende chronische longaandoeningen ter behandeling van fysieke beperkingen, zijn de effecten van training nauwelijks onderzocht in een representatieve populatie van sarcoïdosepatiënten. Onderzoek naar de klinische meerwaarde van een multidisciplinair revalidatie programma binnen de begeleiding van sarcoïdosepatiënten is daarom noodzakelijk.

In **hoofdstuk 3** is de prevalentie van inspanningsintolerantie, spierzwakte en vermoeidheid bij 124 sarcoïdosepatiënten onderzocht. Daarnaast is geanalyseerd of de optredende vermoeidheidsklachten te verklaren zijn door inspanningscapaciteit, spierkracht, demografische (geslacht, leeftijd, body mass index, vet vrije massa en tijd van diagnose) en klinische (longfunctietesten, ontstekingsparameters, röntgenfoto's van de thorax en medicatiegebruik) factoren. Daarvoor hebben de patiënten een zes-minuten wandeltest (6MWT) uitgevoerd en tevens werd de perifere spierkracht gemeten (de handknijpkracht (HGF), de kracht van de elleboogflexoren (EFMS), quadriceps (QPT) en hamstrings (HPT)). Daarnaast is de maximale inademingsdruk (P_{lmax}) bepaald. Tevens is gevraagd naar de mate van vermoeidheid aan de hand van de Fatigue Assessment Scale (FAS). De data van 62 gezonde controle personen zijn in dit onderzoek gebruikt als referentiewaarden voor de fysieke testresultaten.

Dit onderzoek liet zien dat in 45% van de onderzoekspopulatie de loopafstand gedurende de 6MWT was verminderd, terwijl de HGF, EFMS, QPT en HPT waren verminderd in respectievelijk 15%, 12%, 27% en 18% van de onderzoekspopulatie. De P_{lmax} was verminderd in 43% van de sarcoïdosepatiënten. Ruim 80% van de patiënten rapporteerde vermoeidheidsklachten. Inspanningsintolerantie en spierzwakte kwamen zowel voor bij patiënten met als zonder vermoeidheidsklachten. Patiënten met verminderde perifere spierkracht, van zowel de bovenste als de onderste extremiteiten, bleken meer vermoeid. Deze groep onderscheidde zich tevens van patiënten zonder beperkingen in spierkracht door een verminderde longfunctie, lagere vet vrije massa, verminderde P_{lmax}, 6MWT en KvL. Vermoeidheid daarentegen werd niet voorspeld door inspanningscapaciteit en spierkracht, noch door demografische of klinische factoren.

Samenvattend laten deze onderzoeksresultaten zien dat vermoeidheid, inspanningsintolerantie en spierzwakte frequent voorkomende problemen zijn bij sarcoïdose. In tegenstelling tot regulier uitgevoerde klinische testen, zoals longfunctietesten en thoraxfoto's, zijn fysieke testen geschikt om fysieke beperkingen in kaart te brengen. Het wordt daarom aanbevolen om fysieke testen deel uit te laten maken van de multidisciplinaire begeleiding van sarcoïdosepatiënten, zelfs bij patiënten zonder vermoeidheidsklachten. Toekomstig onderzoek blijft noodzakelijk om het vastleggen van fysieke beperkingen bij sarcoïdose te standaardiseren.

Om de effectiviteit van een therapeutische interventie op waarde te kunnen schatten is het tevens van belang om het natuurlijk beloop van deze beperkingen in de tijd te kennen, aangezien een fysiotherapeutische interventie van meerwaarde kan zijn bij patiënten met aanhoudende fysieke beperkingen. **Hoofdstuk 4** geeft middels een longitudinale studie de veranderingen in prevalentie weer van inspanningscapaciteit, spierkracht en vermoeidheid en tevens de individuele veranderingen van deze parameters bij sarcoïdosepatiënten in een tijdsbestek van twee jaar.

Hiervoor werden alle deelnemers van het in hoofdstuk 3 gepresenteerde onderzoek, die woonachtig waren in het zuiden van Nederland (n=104), uitgenodigd om deel te nemen aan de follow-up meting. Veertien patiënten waren niet in staat om

deel te nemen, waardoor uiteindelijk 90 sarcoïdosepatiënten hebben deelgenomen aan dit onderzoek. Tijdens de follow-up meting na 2 jaar werden opnieuw de fysieke testen uitgevoerd en de vragenlijsten ingevuld, zoals reeds vermeld in hoofdstuk 3.

Zowel bij aanvang als bij de follow-up meting liet een aanzienlijk deel van de patiënten een verminderde loopafstand (6MWT: respectievelijk 41.6% en 34.8%), verminderde perifere spierkracht (EFMS: 6.7% en 14.6%, QPT: 21.3% en 18.0% en HPT: 13.5% en 12.4%) en PImax (respectievelijk 45.9% en 48.6%) zien. Zowel aan het begin (86%) als aan het eind (77%) rapporteerde de meerderheid van de patiënten vermoeidheidsklachten. Ondanks dat veranderingen op individueel niveau waarneembaar waren, bleven de fysieke beperkingen op groepsniveau stabiel tijdens de follow-up periode. De literatuur vermeldt echter dat ongeveer twee derde van de sarcoïdosepatiënten een spontane remissie laat zien in de eerste twee jaar na de diagnose, terwijl sarcoïdose in 10-30% een chronisch (>twee jaar) of progressief karakter heeft. In dit onderzoek bleek de prevalentie van fysieke beperkingen bij patiënten die minder dan twee jaar geleden gediagnosticeerd werden met sarcoïdose gelijk te zijn aan die bij patiënten met een langere ziektegeschiedenis.

Dit onderzoek benadrukt dan ook dat inspanningsintolerantie, spierzwakte en vermoeidheid frequent voorkomende problemen zijn met een stabiel en aanhoudend karakter bij symptomatische sarcoïdosepatiënten.

Voor het objectiveren van fysieke beperkingen zijn valide en betrouwbare meetinstrumenten onmisbaar. Röntgenfoto's van de thorax, longfunctie- en bloedonderzoek blijken in veel gevallen ongeschikt te zijn om fysieke beperkingen en KvL bij sarcoïdose te verklaren. Op basis van een onderzoek bij 160 symptomatische sarcoïdosepatiënten wordt in **hoofdstuk 5** de meerwaarde van een cardiopulmonale inspanningstest (CPET) op een fietsergometer met bloedgasanalyse beschreven. De CPET wordt vergeleken met het meten van de diffusie capaciteit van de long voor koolmonoxide in rust (DLCO) voor het opsporen van verminderde pulmonale gasuitwisseling. In 69.7% van de patiënten met een normale DLCO (n=99, 61.9%) liet de alveolaire-arteriële zuurstofspanningsgradiënt ($P(A-a)O_2$) bij maximale inspanning een matige toename (>2.5 kPa) zien en bij 18.2% een forse toename (>4.7 kPa). Pulmonale gaswisselingsstoornissen (PGEI) waren meer uitgesproken bij patiënten met lage DLCO waarden. Een DLCO waarde beneden de 60% van voorspeld was zelfs een indicatie voor een aanzienlijke gaswisselingsstoornis. De arteriële zuurstofspanning in rust, DLCO, de geforceerde vitale capaciteit (FVC) als percentage van voorspeld en de afwijkingen op de thoraxfoto's ingedeeld in verschillende stadia (0-IV) voorspelden 40% van de PGEI tijdens maximale inspanning.

We kunnen dan ook concluderen dat een normale DLCO waarde een eventuele pulmonale gaswisselingsstoornis tijdens maximale inspanning niet kan uitsluiten. Dit suggereert dat een normale DLCO waarde gemeten in rust minder geschikt is als voorspeller voor een abnormale pulmonale gaswisseling tijdens inspanning dan een CPET. Bij sarcoïdosepatiënten met onverklaarbare en beperkende symptomen wordt

een CPET dan ook aanbevolen voor het opsporen van een gaswisselingsstoornis tijdens inspanning.

Hoofdstuk 6 beschrijft het verband tussen KvL en fysieke functies bij sarcoïdose en tevens wordt geëvalueerd of dit verband verandert gedurende een onderzoeksperiode van twee jaar. In totaal hebben 88 sarcoïdosepatiënten deelgenomen aan dit onderzoek, aangezien twee patiënten van de in hoofdstuk 4 beschreven populatie de World Health Organization Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF) vragenlijst niet hadden ingevuld. Zowel aan het begin als bij de follow-up meting voerden de patiënten fysieke testen uit (zie hoofdstuk 3). Daarnaast werden ze ook gevraagd de WHOQOL-BREF en de FAS in te vullen.

De KvL van sarcoïdosepatiënten was verminderd in vergelijking met die van een gezonde controle groep, in het bijzonder was dit het geval voor het domein van de fysieke gezondheid. De KvL van sarcoïdosepatiënten veranderde niet gedurende de onderzoeksperiode van twee jaar. Zowel bij de aanvangsmeting als bij de follow-up meting lieten vermoeidheid en de zes-minuten loopafstand sterke verbanden zien met KvL. Vermoeidheid en inspanningscapaciteit voorspelden de scores van het domein fysieke gezondheid van de WHOQOL-BREF tijdens de aanvangsmeting (59%) en follow-up (64%) meting. KvL gemeten bij aanvang was hierbij de beste voorspeller voor de KvL gemeten bij follow-up.

Aangezien vermoeidheid en inspanningscapaciteit belangrijke stabiele verbanden vertoonden met KvL is het aan te raden om deze aspecten op te nemen in het begeleidingsprogramma van sarcoïdosepatiënten. Immers deze resultaten suggereren dat vermoeidheid en inspanningscapaciteit een grote invloed hebben op KvL en daarmee belangrijke interventieparameters kunnen zijn om de KvL van sarcoïdosepatiënten positief te beïnvloeden. Toekomstige onderzoeken zijn noodzakelijk om te beoordelen of fysieke training effectief kan zijn ter verbetering van fysieke beperkingen en daarmee ook van KvL.

Ondanks dat longrevalidatie tot de standaard zorg is gaan behoren voor patiënten met chronisch obstructieve longziekten (COPD) is het aantal wetenschappelijke onderzoeken naar de effectiviteit van fysieke training bij sarcoïdose schaars. In **hoofdstuk 7** worden de resultaten gepresenteerd van een pilot onderzoek naar de invloed van een 13 weken durend fysiek trainingsprogramma op de mate van vermoeidheid, fysieke functies en KvL bij 18 sarcoïdosepatiënten met vermoeidheids-klachten en/of een verminderde inspanningscapaciteit.

De FAS, WHOQOL-BREF, Medical Research Council (MRC) dyspnoeschaal, Visual Analogue Scale (VAS), 6MWT, submaximale fietstest en spierkracht van de quadriceps en elleboogflexoren werden voorafgaand en na afloop van het programma gemeten.

Dit onderzoek liet zien dat na afloop van het trainingsprogramma de FAS-scores afgenomen waren (gemiddeld verschil -2.7 punten, 95% BI -4.4 tot -1.1). Tevens waren zowel de score in het domein psychologische gezondheid van de WHOQOL-BREF (gemiddelde verschil 0.9 punten, 95% BI 0.2 tot 1.7) als de MRC dyspnoe score (gemiddeld verschil -0.4 punten, 95% BI -0.8 tot -0.1) verbeterd. De loopafstand op de

6MWT verbeterde met 34.6 meter (95% BI 20.3 tot 49.0) en tevens verminderde de gemiddelde hartslag tijdens de fietstest (gemiddeld verschil 8.4 slagen/ minuut, 95% BI -13.8 tot -3.0) en verbeterde de kracht van de quadriceps (gemiddeld verschil 10.7 kg, 95% BI 5.5 tot 15.9). Er werden geen veranderingen in VAS score of spierkracht van de elleboogflexoren waargenomen.

Alhoewel de trainingseffecten klein waren mag geconcludeerd worden dat fysieke training bij sarcoïdosepatiënten lijkt te resulteren in een vermindering van vermoeidheidsklachten en een verbetering van zowel de psychologische gezondheid als de fysieke functies. Door de beperkingen van het gebruikte onderzoeksdesign blijven toekomstige onderzoeken met een hoger niveau van bewijskracht, zoals een gerandomiseerd effectonderzoek, noodzakelijk om de klinische relevantie van fysieke training bij sarcoïdose in kaart te brengen.

Hoofdstuk 8 bevat de Engelstalige samenvatting met daarin de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift en de algemene discussie. Verscheidene aspecten van de in dit proefschrift gepresenteerde studies, waaronder de interne validiteit van de literatuurstudie en de gebruikte studiedesigns, worden bediscussieerd.

Dit proefschrift beschrijft de prevalentie en het beloop van fysieke beperkingen bij patiënten met sarcoïdose en de meerwaarde van fysieke testen voor het opsporen van deze beperkingen. Ondanks dat fysieke testen worden aanbevolen in de begeleiding van sarcoïdosepatiënten bestaan tot op heden geen richtlijnen voor de wijze van het in kaart brengen van fysieke beperkingen bij sarcoïdose. De praktische toepasbaarheid van de fysieke metingen binnen de klinische praktijk wordt dan ook bediscussieerd en mogelijke alternatieven worden aangedragen. De meerwaarde van een fysiek trainingsprogramma voor patiënten met sarcoïdose was minder dan vooraf verwacht. Mogelijk onderliggende oorzaken voor dit tegenvallend resultaat komen hier ter sprake.

Voor een optimale behandeling van fysieke beperkingen bij patiënten met sarcoïdose is het noodzakelijk om de primaire oorzaak hiervan te kennen. Helaas is dit tot op heden onbekend en zal toekomstig onderzoek zich moeten richten op het ontrafelen van dit probleem.

Aan de hand van de onderzoeksresultaten worden vervolgens aanbevelingen gedaan voor de hedendaagse praktijkvoering. Aanbevolen wordt om fysieke testen uit te voeren aansluitend aan de diagnose en tijdens de begeleiding van sarcoïdosepatiënten. Aanbevolen worden: een submaximale inspanningstest, spierkrachttest voor zowel de inademingsspieren als de spieren van de onderste extremiteiten en een vragenlijst om vermoeidheidsklachten goed in kaart te brengen. Bij patiënten met onverklaarbare fysieke beperkingen kan tevens een cardiopulmonale inspanningstest van meerwaarde zijn. Ondanks dat meer onderzoek naar de effectiviteit van fysieke training bij sarcoïdose noodzakelijk is, kan training een zinvolle aanvulling zijn voor patiënten met fysieke beperkingen.

Toekomstig onderzoek is noodzakelijk voor zowel het vaststellen als het optimaliseren van behandelopties van sarcoïdose geassocieerde fysieke beperkingen. Dit is van belang om onnodige blootstelling van patiënten aan klinische metingen en

(para-) medische behandelingen zoveel mogelijk te voorkomen. Hierbij dient tevens aandacht te zijn voor de kwalitatieve aspecten, de praktische toepasbaarheid en de kosten van de metingen en behandelstrategieën. Altijd dient hierbij het belang en daarmee de verbetering van KvL van de patiënt voorop te staan.
