

Zorgpad Systemische Sclerose (SSc)

voor medici

In opdracht van de NVR

Aan de tot standkoming van dit zorgpad hebben bijgedragen, in alfabetische volgorde:

F. Bonte-Mineur (secretaris)	Maasstad Ziekenhuis Rotterdam
M.E.C. Jeurissen	Sint Maartenskliniek Nijmegen
H.K.A. Knaapen-Hans	RadboudUMC Nijmegen
J. Meijs	Leiden UMC
J.D. Moolenburgh	Medisch Centrum Alkmaar
T.R.D.J. Radstake	UMC Utrecht
A.A. Schouffoer (secretaris)	Haga Ziekenhuis Den Haag, Leiden UMC
A.J.M. Schuerwegh	Leiden UMC
E. Ton	UMC Utrecht
M.C. Vonk (voorzitter)	RadboudUMC Nijmegen
A.E. Voskuyl	VU MC Amsterdam
J.J.K.C. Welling	Vertegenwoordiger van patiënten

Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
2	Diagnosestelling , minimale benodigde aanvullende diagnostiek bij diagnose en follow-up	
	Diagnose	6
	– Tabel 1: De ACR/EULARclassificatie criteria voor SSc	6
	– Tabel 2: Leroy and Medsger criteria	7
	Resultaten aanbevelingen diagnostiek	7
	– Tabel 3: Minimale diagnostiek bij SSc bij het stellen van de diagnose	8
	– Tabel 4: Minimale diagnostiek bij follow-up	9
	Toelichting tabellen	10
	– Tabel 5: Hoog risico patiënten	10
	Aanbeveling bij het stellen van de diagnose	11
	Aanbeveling bij follow up	11
	Literatuur diagnostiek en follow up	12
3	Orgaan specifieke manifestaties	13
	• Huid betrokkenheid	13
	• Calcinosis cutis	16
	• Fenomeen van Raynaud	18
	• Digitale ulcera	21
	• Cardiale betrokkenheid	24
	• Renale betrokkenheid	27
	• Long betrokkenheid	32
	• Pulmonale hypertensie	37
	• Artritis	43
	• Myositis	47
	• Gastrointestinale manifestaties	49
	• Overig	54
4	Snel progressieve systemische sclerose	55
5	Comorbiditeit	57
6	Verwijs- en overlegcriteria regionale en expertise centra	58

1. Inleiding

Aanleiding voor ontwikkeling van dit zorgpad

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie heeft het initiatief genomen voor de ontwikkeling van dit zorgpad systemische sclerose.

Doelstelling

De European Pathway Association heeft in 2006 een **definitie** uitgewerkt die in 2007 werd bewerkt tot:

Een zorgpad/klinisch pad is een complexe interventie om de gemeenschappelijke besluitvorming en organisatie van zorgprocessen te verwezenlijken voor een specifieke groep van patiënten gedurende een gedefinieerd tijds kader.

Het **streefdoel** van een zorgpad is: *de kwaliteit van zorg, over de grenzen van een organisatie heen, te verbeteren door het verbeteren van resultaten, het bevorderen van patiëntveiligheid, het verhogen van de patiënttevredenheid en het optimaliseren van het middelengebruik.*

De werkgroep die dit zorgpad heeft ontwikkeld, heeft zich tot doel gesteld meer duidelijkheid te verschaffen over de diagnostiek, follow-up en behandeling van patiënten met systemische sclerose (SSc). Het uiteindelijke doel hiervan is het bekorten van de tijd tot het stellen van de juiste diagnose, het tijdig opsporen van complicaties en het tijdig starten met de aangewezen behandeling.

Dit zorgpad beschrijft de initiële diagnostiek en behandeling van systemische sclerose toegespitst op de dagelijkse praktijk en overal goed toepasbaar. Verder beschrijft dit zorgpad hoe de zorg dicht bij huis kan worden gegeven met mogelijkheden voor consultatie van een regionaal of expertise centrum.

Gebruikers zorgpad

Dit zorgpad is bestemd voor leden van de medisch specialistische beroepsgroep die patiënten met systemische sclerose behandelen. Dit zorgpad is geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Daarmee is dit zorgpad deel geworden van de professionele standaard van de leden van die vereniging

Ook is er voor paramedische zorgverleners een zorgpad in ontwikkeling. Hierin is een overzicht opgenomen van de SSc gerelateerde problematiek die bij paramedische behandeling een rol kan spelen, wordt samengevat wat de wetenschappelijke bewijslast is voor paramedische behandeling, en worden tenslotte aanbevelingen voor probleem georiënteerde paramedische behandeling weergegeven.

Samenstelling werkgroep

De werkgroep systemische sclerose bestaat uit door het bestuur van de NVR gemandateerde vertegenwoordigers van de beroepsvereniging die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van systemische sclerose. Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden vanuit academische en perifere centra en met vertegenwoordiging van de diverse betrokken medici. Ook werd een vertegenwoordiger van de patiënten uitgenodigd voor deelname aan de werkgroep.

Werkwijze

In het beginstadium van de ontwikkeling van dit zorgpad is het onderwerp van het zorgpad zoveel mogelijk afgebakend waarbij uitgangsvragen zijn vastgesteld. De werkgroep is vervolgens opgesplitst in medici en paramedici, waarbij een apart medisch en paramedisch zorgpad geformuleerd wordt. Om de uitgangsvragen te beantwoorden

en aanbevelingen voor het zorgpad voor te bereiden, zijn zoveel mogelijk relevante artikelen gezocht. De resultaten zijn besproken in de werkgroep, waarna aanbevelingen voor de praktijk zijn opgesteld. Daar waar mogelijk is mede gebaseerd op internationale aanbevelingen, zoals gepubliceerd door Eustar.

Voor publicatie is het concept zorgpad ter commentaar verzonden naar het bestuur en de leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Het zorgpad is na definitieve vaststelling door de werkgroep door de vereniging geautoriseerd, zodat het zorgpad geldt als handvat voor de beroepsgroep.

Uitgangsvragen

De werkgroep heeft onderstaande vragen als uitgangspunt genomen voor het maken van dit zorgpad.

- Welke diagnostiek is nodig bij verdenking op systemische sclerose?
- Welke diagnostiek is minimaal benodigd na het stellen van de diagnose?
- Welke diagnostiek is minimaal aanbevolen voor de follow up van een patiënt met systemische sclerose?
- Welke (systemische en/of orgaanspecifieke) behandelingen worden aanbevolen bij een patiënt met systemische sclerose?
- Welke criteria worden aanbevolen om te hanteren voor overleg met of verwijzing naar een expertise centrum?

De hoofdstukken betreffende de orgaan specifieke manifestaties zijn volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om het zorgpad transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

- **Inleiding**
In de inleiding wordt kort geschetst wat het onderwerp van het hoofdstuk is en welke specifieke problemen in dit hoofdstuk aan bod komen.
- **Bespreking van de literatuur**
De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in dit zorgpad) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.
- **Aanbeveling**
Aanbevelingen zijn door de werkgroep geformuleerd op basis van beschikbare literatuur en expert opinion.
- **Literatuur**
Elk hoofdstuk eindigt met een literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

Autorisatie

Het zorgpad wordt ter autorisatie voorgelegd aan de ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Herzieningsprocedure

Een actueel zorgpad is een zorgpad waarvan het onderhoud op continue basis plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als expert opinion en door het beoordelen van de door gebruikers van het zorgpad aangeleverde commentaren. Voor dit zorgpad is de volgende procedure voor het actueel houden opgesteld: tweejaarlijks zal het zorgpad worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door de werkgroep.

Juridische betekenis van zorgpaden

Zorgpaden zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners 'moeten' voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen.

Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van het zorgpad. Afwijken van een zorgpad is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer men bewust van het zorgpad afwijkt, dient men dit te beargumenteren en te documenteren.

2. Diagnosestelling en minimale benodigde aanvullende diagnostiek en aanbevolen screenings-parameters bij follow-up

Uitgangsvragen

- Welke diagnostiek is nodig bij verdenking op systemische sclerose?
- Welke diagnostiek is minimaal benodigd na het stellen van de diagnose?
- Welke diagnostiek is minimaal aanbevolen voor de follow up van een patiënt met systemische sclerose?

Criteria

Er bestaan geen diagnostische criteria voor systemische sclerose (SSc). De recent ontwikkeld ACR/EULAR classificatie criteria (zie tabel 1 (1)) kunnen wel als leidraad voor het stellen van de diagnose gebruikt worden. De criteria toegepast bij een validatie populatie van 405 patiënten, resulteerde in een sensitiviteit van 0.91 (0.87–0.94) en specificiteit van of 0.92 (0.86–0.96).

Tabel 1. De ACR/EULAR classificatie criteria voor Systemische Sclerose

<i>Item</i>	<i>Sub item</i>	Score
Huidverdikking van de vingers van beide handen met uitbreiding proximaal van de metacarpophalangeale gewrichten		9
Huidverdikking van de vingers (tel alleen de hoogste score)	Puffy fingers	2
	Sclerodactylie (proximaal v PIP's)	4
Vingertop lesies (tel alleen de hoogste score)	Pitting scars	3
	Digitale ulcera	2
Telangiectasieën		2
Abnormale nagelriem capillairen (in SSc patroon)		2
Pulmonale arteriele hypertensie en/of interstitiële long afwijkingen (maximum score is 2)		2
Raynaud fenomeen		3
SSc-gerelateerde antistoffen (anti-centromeer, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III)		3
Patiënten met een score ≥ 9 kunnen geclassificeerd worden als definitieve systemische sclerose.		
De criteria zijn niet toepasbaar bij patiënten met huidverdikking met uitsparen van de vingers, of bij patiënten die een scleroderma-like aandoening hebben als verklaring van de huidmanifestatie (b.v. nefrogene scleroserende fibrose, gegeneraliseerde morphea, eosinofiele fasciitis, scleroderma diabetorum, scleromyxedema, erythromelalgie, porfyrie, lichen sclerosus, graft-versus-host ziekte, diabetesche cheiropathie)		

In de afgelopen jaren werd voor classificatie vaak gebruik gemaakt van de LeRoy and Medsger criteria (2), die in de onderstaande tabel worden samengevat. Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen 3 verschillende patronen vormen van huidbetrokkenheid: 1. Limited SSc (LSSc), 2. Limited cutane SSc (LcSSc) 3. Diffuus cutane SSc (DcSSc).

Tabel 2. LeRoy and Medsger criteria

Limited Systemische Sclerose (LSSc)	Objectief Raynaud fenomeen plus:	Abnormale nagelriemcapillairmicroscopie (reuzecapillairen of het verlies van capillairen), of SSc specifieke antistoffen (anti-centromeer, anti-topo-isomerase I (Scl70), anti-fibrillairine (U3RNP), anti-PM/Scl of anti-RNA polymerase I of III in titer $\geq 1:100$)
	Of Subjectief Raynaud fenomeen plus:	Abnormale nagelriemcapillairmicroscopie (reuzecapillairen of het verlies van capillairen) en SSc specifieke antistoffen (anti-centromeer, anti-topo-isomerase I (Scl70), anti-fibrillairine (U3RNP), anti-PM/Scl of anti-RNA polymerase I of III in titer $\geq 1:100$)
Limited Cutane Systemische Sclerose (LcSSc)	Criteria voor LSSc	Plus distale (distaal van ellebogen of knieën) huidbetrokkenheid
Diffuse Cutane Systemische Sclerose (DcSSc)	Criteria voor LcSSc	Plus proximale (proximaal van ellebogen of knieën) huidbetrokkenheid

Diagnostiek/screening

In het verleden werd aanvullende diagnostiek alleen uitgevoerd wanneer SSc patiënten nieuwe symptomen hadden. Het is aangetoond dat het ook nuttig is om patiënten regelmatig te screenen op orgaancomplicaties in de routine (poli) klinische zorg. Nihtyanova et al (3) toonden aan dat jaarlijkse screening van alle patiënten leidt tot een snellere en vroegere diagnose van orgaanspecifiek lijden en tot een betere 5-jaars overleving. Het doel van dit hoofdstuk is het beschrijven van de noodzakelijke minimale diagnostiek bij en na het stellen van de diagnose SSc en de minimale screeningsparameters bij follow-up

Resultaten aanbevelingen diagnostiek

Voor de minimale noodzakelijke diagnostiek voor het stellen van de diagnose SSc is gekozen voor diagnostische testen die bijdragen aan het stellen van de diagnose alsook voor diagnostische testen die specifieke therapeutische dan wel prognostische consequenties hebben, zoals het vaststellen van specifieke orgaanbetrokkenheid.

Voor de minimale screening parameters bij de follow-up van de patiënt met SSc is uitgegaan van de screening naar complicaties, die therapeutische en/ of prognostische consequenties hebben. Daarnaast blijft het belangrijk om algemeen interne anamnese en onderzoek af te nemen om complicaties waar geen screenings tool voor is op het spoor te komen.

Tabel 3. Diagnostiek bij verdenking SSc, en evaluatie op baseline na het stellen van de diagnose

Categorie	Onderzoek
Anamnese (4)	Fenomeen van Raynaud sinds huidbetrokkenheid (sclerodermie) sinds digitale ulcera/ pitting scars/ sclerodermie/ sclerodactylie/ teleangiectasieën/ calcinosis spierklachten/ gewrichtsklachten/ artritis pyrosis/ ructus/ passagestoornissen oesophagus/ vol gevoel bovenbuik/ diarree/ obstipatie/ gewichtsverlies/ incontinentie faeces of urine / flatulentie palpataties/ dyspnoe(5)/ orthopnoe/ pleuritis of pericarditis klachten/ pitting oedeem/ collaps/ pijn op de borst siccaklachten seksuele dysfunctie
Lichamelijk onderzoek (4)	lengte en gewicht RR en pols(6) modified Rodnan Skin Score (mRSS)(7) mondopening/ microstomie digitale ulcera/ pitting scars/ necrose sclerodactylie/ calcinosis/ teleangiectasieën artritis/ tendon friction rubs(8;9) vuistslot/ contracturen proximale en distale krachtvermindering
Aanvullend onderzoek	Hb, leucocyten, trombocyten ASAT, ALAT, AF (10) Kreatinine Urine portie inclusief eiwit Creatinine Kinase(8) Urinezuur(11), NT-proBNP(12) ANA, anti-topoisomerase (anti-Scl-70), anti-centromeer, anti-RNP (13;14) Nagelriemcapillaroscopieop indicatie* (15;16) Longfunctie met spirometrie en CO-diffusie (DLCO Single Breath (SB)) (12;17;18) High Resolution CT thorax op indicatie *(19) ECG(11;20) Echocardiografie (12;17)

*Bij twijfel over diagnose, * *zie hoofdstuk 3 pulmonale betrokkenheid

Tabel 4. Minimale screeningsparameters bij follow-up

Categorie	Onderzoek	Frequentie
Anamnese	Digitale ulcera/ pitting scars/ huidveranderingen/ calcinosis Spierklachten/ gewrichtsklachten/ artritis Pyrosis/ ructus/ passagestoornissen oesophagus/ vol gevoel/ diarree/ obstipatie/ gewichtsverlies/ incontinentie faeces of urine/ flatulentie Palpitaties/ dyspnoe/ orthopnoe/ pleuritis of pericarditisklachten/ collaps Siccaklachten, seksuele dysfunctie	1e 3 jr na diagnose á 3mnd, bij DcSSc 1e 4 jr á 3 mnd, daarna ten minste jaarlijks* Jaarlijks Jaarlijks Jaarlijks Jaarlijks
Lichamelijk onderzoek	Gewicht RR en pols mRSS DU/ pitting scars/ necrose/ contracturen Calcinosis/ teleangiectasieën/ pitting oedeem/ Artritis Tendon friction rubs	Jaarlijks en op indicatie 1e 3 jr na diagnose á 3mnd, bij DcSSc 1e 4 jr á 3 mnd, daarna ten minste jaarlijks* 1e 3 jr na diagnose á 3mnd, bij DcSSc 1e 4 jr á 3 mnd, daarna ten minste jaarlijks* Jaarlijks en op indicatie Jaarlijks en op indicatie Jaarlijks en op indicatie 1e 3 jr na diagnose á 3mnd, bij DcSSc 1e 4 jr á 3 mnd, daarna ten minste jaarlijks
Aan te bevelen	Mondopening/ microstomie/ vuistslot/ proximale en distale krachtvermindering	Op indicatie
Aanvullend onderzoek	Hb ASAT, ALAT en AF Kreatinine Urinezuur, NT-proBNP(11) CK Urine portie inclusief eiwit HRCT-thorax(21) Longfunctie met spirometrie en DLCO-SB ECG(11) Echo cor, Holter, Hartcatheterisatie	Jaarlijks en op indicatie Jaarlijks 3-6 maandelijks * Jaarlijks en op indicatie Jaarlijks en op indicatie eerste 3 jaar: á 3-6 maanden, daarna jaarlijks Op indicatie ** Jaarlijks, hoog risico pten verkort interval eerste 2 jr minimaal elke 6 mnd** Jaarlijks Op indicatie#

Uitleg hiervan wordt besproken in hoofdstuk 3 *renale crise, ** pulmonaal, *** cardiaal/PH

zie tabel 5 hoog risico patiënten

Toelichting minimale diagnostiek bij SSc (aanvulling op tabel 3 en 4).

*Uitleg van tabel 3 en 4 wordt besproken bij de specifieke orgaanmanifestaties in hoofdstuk 6
Een aantal items die in deze hoofdstukken niet specifiek wordt genoemd, is hieronder toegelicht.*

Bij het eerste (poli) bezoek spitst de anamnese en lichamelijk onderzoek zich toe op aanwezigheid van symptomen passend bij systemische sclerose (SSc) en /of passend bij orgaanmanifestaties van SSc. Daarnaast is het van belang inzicht te krijgen in de snelheid van progressie van de ziekte onder andere te meten in snelheid van progressie van huidafwijkingen (te meten dmv mRSS), lengte van het tijdsinterval tussen het ontstaan van het fenomeen van Raynaud en het eerste zogenaamde non Raynaud fenomeen. Aangenomen wordt dat de eerste 3-5 jaar na het ontstaan van het eerste non-Raynaud fenomeende systemische sclerose zich ontwikkelt tot een milde rustige vorm of een ernstige progressieve vorm van SSc (22). Het is van belang de patiënten met een snel progressieve SSc met verhoogd risico op ernstige orgaanmanifestaties te identificeren. (zie tabel 5). Er is geen plaats voor een huidbiopt bij de diagnose systemische sclerose.

Tabel 5. Snel progressieve SSc met verhoogd risico op ernstige orgaancomplicaties

Patiënten worden gedefinieerd als hoog risico patiënten wanneer 1 of meer van de volgende factoren aanwezig zijn:
• DcSSc de eerste 4 Jaar
• MRSS >15
• anti topoisomerase 1 positiviteit (anti Scl70)
• patiënten met snelle huidprogressie (>10 punten ten opzichte van baseline binnen een periode van 1 jaar of eerder)
• de aanwezigheid van tendon friction rubs
• >10% gewichtsdaling in 1 jaar

Tabel gemodificeerd naar Khanna (23) met behulp van Doré(24)

Naast de specifieke symptomen zoals gezien bij systemisch sclerose dient een algemene anamnese en lichamelijk onderzoek onderdeel uit te maken van de evaluatie bij een patiënt met verdenking op systemische sclerose, zowel bij baseline als follow up.

Laboratorium onderzoek:

Bij het laboratorium onderzoek worden alleen bepalingen specifiek in het kader van het ziektebeeld genoemd en geen bepalingen voor het monitoren van de therapie of andere internistische pathologie.

Een hemoglobine (Hb) wordt aangevraagd ter uitsluiting van anemie die veroorzaakt kan worden door o.a. angiodysplasieën, watermeloenmaag, chronische inflammatie en trombotische microangiopathie

Wegens mogelijke associatie met autoimmuun hepatitis of primaire biliaire cirrhosis worden ASAT, ALAT en alkalisch fosfatase bepaald.

Voor de analyse van mogelijke nierbetrokkenheid is naast het bepalen van het serum kreatinine een urine bepaling inclusief eiwit aanbevolen. Bij afwijkingen in het urinesediment moet er een urineportie ingestuurd worden (of indien gewenst een 24-uurs urine), voor het bepalen van albumine, kreatinine en albumine/kreatinine ratio.

Ten behoeve van evaluatie van myositis danwel myopathie dient een CK te worden bepaald.

De bepaling van lipidspectrum en glucose kunnen overwogen worden. Gezien het ontbreken van voldoende evidence voor een eventueel extra verhoogd cardiovasculair risico bij patiënten met SSc worden ze vooralsnog niet standaard verricht.

Indien bij differentiaal diagnose Pseudosclerodermie/ Morphea/ Buske Scleroedeem worden overwogen, dan wordt aanbevolen om tevens Lyme serologie, M-proteïne en glucose/Hba1c te bepalen. Tevens is een associatie met auto-immuun schildklier problemen beschreven(25).

Bij het stellen van de diagnose SSc is het noodzakelijk naast een antinucleaire factor ook specifieke antistoffen te bepalen. De aanwezigheid van deze specifieke antistoffen is geassocieerd met een verhoogd risico op orgaanbetrokkenheid (review Nihtyanova 2010). Twee antistoffen zijn geassocieerd met diffuse cutane SSc: topoisomerase I antistoffen (=antiScl70 antistoffen) en RNA polymerase III. De bepaling van RNA polymerase III kan worden overwogen indien ANA positief en antiRNP/ anti-Scl70/ anti-centromeer negatief zijn. RNA polymerase III antistoffen zijn geassocieerd met het optreden van een renale crisis. Indien dit onderzoek niet mogelijk is in het eigen ziekenhuis kan dit extern uitgevoerd worden (bv Sanquin).

Nagelriem capillaroscopie (NCM):

NCM kan een bijdrage leveren bij (vroeg)diagnostiek van SSc(26).

Aanbeveling bij het stellen van de diagnose

Bij een patiënt die zich presenteert met voor systemisch sclerose verdachte symptomen is de behandelende arts bedacht op het ontstaan van systemische sclerose en verricht uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, huid en gewrichten, alsmede laboratorium en ander aanvullend onderzoek, omdat de diagnose zekerder gesteld kan worden indien meerdere symptomen of verschijnselen aanwezig zijn.

Aanbeveling follow-up

Bij een patiënt met SSc wordt gescreend op het ontstaan van orgaanbetrokkenheid.
Voor de indicatie en frequentie van follow-up is het identificeren van hoogerisico patiënten van belang.

Literatuur diagnostiek

1. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
2. Leroy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.
3. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG *et al.* Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM* 2010;103:109-15.
4. Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003;2:370-6.
5. Avouac J, Huscher D, Furst DE *et al.* Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:191-7.
6. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S29-S31.
7. Furst DE, Clements PJ, Steen VD *et al.* The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25:84-8.
8. Akesson A, Fiori G, Krieg T *et al.* Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S5-S8.
9. Steen VD, Medsger TA, Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1146-51.
10. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC *et al.* Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol* 2009;36:2250-6.
11. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E *et al.* Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-9.
12. Avouac J, Huscher D, Furst DE *et al.* Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:191-7.
13. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:112-6.
14. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G *et al.* Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R172.
15. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ *et al.* Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3902-12.
16. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
17. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:303-10.
18. Matucci-Cerinic M, D'Angelo S, Denton CP *et al.* Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S19-S23.
19. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S *et al.* Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
20. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A *et al.* Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122:524-7.
21. Raghu G, Collard HR, Egan JJ *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
22. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, *et al.* Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:754-63.
23. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:387-400.
24. Dore A, Lucas M, Ivanco D *et al.* Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1385-9.
25. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P *et al.* Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. *Eur J Endocrinol* 2007;156:431-7.
26. Cutolo M, Grassi W, Matucci CM. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3023-30.

3. Orgaan specifieke manifestaties

3.1 Huidbetrokkenheid

Inleiding

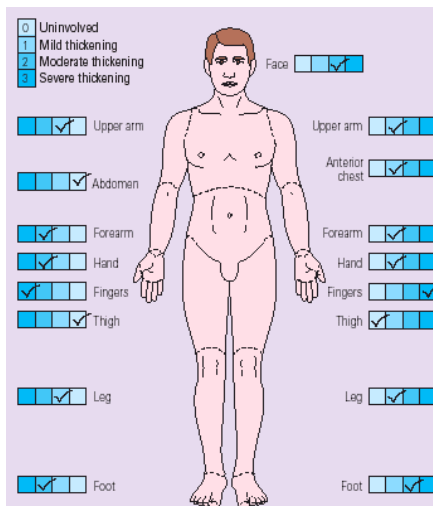
Het is bij iedere patiënt op baseline en bij follow-up ten minste jaarlijks noodzakelijk een modified Rodnan Skin Score (mRSS) uit te voeren, aangezien progressieve huidbetrokkenheid een van de ziekteactiviteitsparameters is met name voor diffuus cutane SSc en (snel) progressieve huidbetrokkenheid een prognostisch slecht teken is voor het ontwikkelen van orgaanmanifestaties, van belang voor de keuze van de therapie.

Bij hoog risico patiënten (zie tabel 5, p 9) dient deze score 3-maandelijks te gebeuren; de eerste 3 jaar na diagnose, en bij diffuus cutane SSc de eerste 4 jaar; daarna tenminste eenmaal per jaar. Voor adequate behandeling van patiënten met systemische sclerose is het wenselijk/noodzakelijk dat ervaring wordt opgedaan met het verrichten van een mRSS.

Diagnostiek

De mRSS score wordt verricht door de huid op 17 punten te evalueren in de elasticiteit en verdikking, waarbij een score van 0 normale huid weergeeft, een score van 1 milde huidbetrokkenheid met huid die wel verdikt is maar nog wel op te pakken (pinch). Bij een score van 2 is sprake van ernstiger huidbetrokkenheid met huid die niet meer goed op te pakken is, met een sterk verdikte huidplooi. Bij score 3 is de huid niet meer plooibaar. Indien er sprake is van oedeem, is dat stuk van de huid niet te beoordelen.

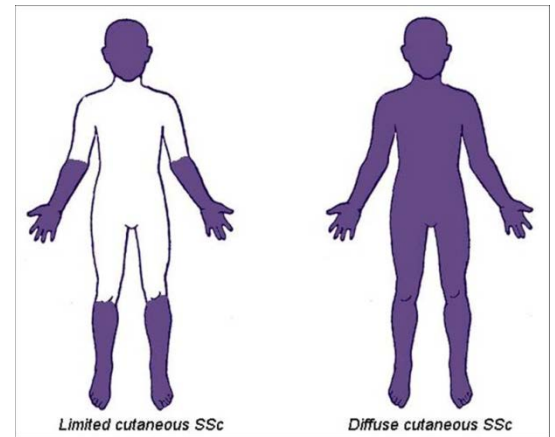
mRSS score



From Hochberg eds. Rheumatology, Mosby

Ook teleangiectasiën (gelaat, mondmucosa, handen en voeten) worden genoteerd, aangezien zij prognostische betekenis kunnen hebben in het kader van screening op pulmonale hypertensie (DETECT studie) .

Er is geen plaats voor een huidbiopt bij de diagnose systemische sclerose.



Therapie

Twee RCT's hebben laten zien dat er enig effect op de huid is van methotrexaat bij vroege diffuus cutane en mogelijk ook progressieve gelimiteerde cutane systemische sclerose (1)

Bij diffuus cutane SSc of limited cutane SSc met forse huidbetrokkenheid (mRSS >15), snelle progressie (een stijging van de mRSS > 10 binnen een periode van 12 maanden), en/of tendon friction rubs is sprake van een snel progressieve SSc met verhoogd risico op ernstige orgaancomplicaties (**zie tabel 5**) en is overleg met of een verwijzing naar een experticeentrum aan te bevelen(2). Behandeling met bijvoorbeeld cyclofosfamidepuls, mycofenolaat, of behandeling in studieverband is dan te overwegen(3-6). Bij snel progressieve huidbetrokkenheid is autologe perifere stamceltransplantatie (ASCT) te overwegen, waarbij een snelle en sterke verbetering van de mRSS, milde verbetering van de longfunctie en stabilisatie van de hart- en nierfunctie is gezien. (7). De prospectieve, gerandomiseerde fase-III-trial: de ASTIS studie, waarbij 156 patiënten met een vroege diffuus cutane systemische sclerose met betrokkenheid van hart, longen of nieren gerandomiseerd werden tussen 12 maal een maandelijkse cyclofosfamide pulse en autologe perifere stamceltransplantatie, heeft aangetoond dat er een verbeterde event-free survival is na stamceltransplantatie, echter ten kosten van een verhoogde mortaliteit in het eerste jaar (8).

De fysiotherapeutische en ergotherapeutisch opties worden beschreven in het paramedische zorgpad.

Er is geen plaats meer voor D-penicillamine ten gevolge van de vele bijwerkingen, zowel cutaan als extra-cutaan(9-11). Voor behandeling met imatinib van huidbetrokkenheid, is onvoldoende evidence: open label trials met tegenstrijdige resultaten wat betreft respons van mRSS en matige tolerantie(12, 13).

Aanbevelingen:

- Huidbetrokkenheid bij patiënten met vroege diffuse cutane systemische sclerose en progressieve gelimiteerd cutane systemische sclerose kan behandeld worden met MTX.
- Bij patiënten met een diffuus cutane systemische sclerose en/of snelle toename huidbetrokkenheid is overleg met of verwijzing naar een expertise SSc centrum aan te bevelen en is behandeling met cyclofosfamide puls, mycofenolaat of inclusie in een trial te overwegen.
- Bij patiënten met snel progressieve huidbetrokkenheid kan behandeling met autologe perifere stamceltransplantatie worden overwogen.

Literatuur huidbetrokkenheid

1. VandenHoogen FHJ, Boerbooms AMT, Swaak AJG, Rasker JJ, Vanlier HJJ, Vandeputte LBA. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: A 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *British Journal of Rheumatology*. 1996;35(4):364-72.
2. Khanna D, Furst DE, Hays RD, Park GS, Wong WK, Seibold JR, et al. Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-penicillamine study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1325-9. Epub 2006/03/17.
3. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1104-7. Epub 2011/03/08.
4. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(6):1241-7. Epub 2012/04/03.
5. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(25):2655-66.
6. Smith V, Piette Y, van Praet JT, Decuman S, Deschepper E, Elewaut D, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(1):52-7. Epub 2012/11/03.

7. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *AnnRheumDis*. 2007.
8. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 25;311:2490-8.
9. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(5):620-8.
10. Furst DE, Clements PJ. D-penicillamine is not an effective treatment in systemic sclerosis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(4):189-91. Epub 2001/10/02.
11. Medsger TA, Jr., Lucas M, Wildy KS, Baker C. D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(4):192-4. Epub 2001/10/02.
12. Pope J, McBain D, Petrlich L, Watson S, Vanderhoek L, de Leon F, et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3547-51. Epub 2011/07/20.
13. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, Magro CM, Mehta M, Wildman HF, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1003-9. Epub 2011/03/15.

3.2 Calcinosis Cutis

Inleiding

Calcinosis Cutis komt voor bij onder andere systeemziekten als SSc enkele jaren na diagnose, en is hierbij meest frequent gelokaliseerd in handen en voeten, met de voorkeur voor de vingers (1).

Diagnostiek

In de differentiaal diagnose van ulcera, met name digitaal gelokaliseerde, is het van belang te onderscheiden of er sprake is van ischemische ulcera dan wel van ulcera als gevolg van calcinosis cutis, aangezien dit consequenties voor de behandeling heeft. De eventuele aanwezigheid van calcinose is aan te tonen met een conventionele röntgenfoto.

Niet medicamenteuze behandeling

Goede wondzorg en tijdige opsporing en behandeling van secundaire infecties is van belang. Bij ernstig gecompliceerde laesies met aanzienlijke vermindering van kwaliteit van leven kan plastisch chirurgische therapie worden overwogen, met enige terughoudendheid gezien de vaak uitgebreide calcinose en verminderde wondgenezing met name aan de acra met risico op verlies van weefsel.

Medicamenteuze Therapie

Tot op heden is er geen goede behandeling voor calcinosis cutis. Behandeling is er vooral op gericht de pijn en beperkingen ten gevolge van de calcinosis te verlichten.

Voor de medicamenteuze behandeling van calcinosis cutis is behandeling met diltiazem te overwegen. Dit is de enige calciumantagonist die in de literatuur enige reductie van calcinosis heeft laten zien. Bij onvoldoende verbetering of progressie van de calcinosis, overwegen na 1 jaar de behandeling te staken. Mogelijk is sprake van een klasse-effect van calciumantagonisten, echter hierover is geen literatuur beschikbaar.

Behandeling met colchicine kan worden overwogen als sprake is van calcinose met een sterk inflammatoire component, om progressieve calcinose te trachten te remmen en klachten te verlichten (2). Daar er geen reductie van calcinose wordt beschreven bij gebruik van colchicine, kan worden gekozen colchicine te combineren met diltiazem.

In een open label studie met minocycline was er sprake van afname van ontstekingen. Het kan eventueel overwogen worden bij therapieresistentie op diltiazem en/of colchicine. Een bijwerking kan zijn dat de calciumdeposities een blauw-zwart kunnen verkleuren (3).

Bisfosfonaten hebben bij patiënten met calcinosis bij Juvenile DermatoMyositis verbetering laten zien in een kleine case-serie, er is echter geen literatuur over patiënten met systemische sclerose.

Aanbevelingen:

- Algemene maatregelen:
 - Behandeling is er op gericht de pijn en beperkingen tgv de calcinose te verlichten
- Medicamenteuze behandeling: behandelduur meestal maanden tot jaren
 - Calcium blokkers (diltiazem [120-480 mg/d], in NL gebruikelijk tot 300mg/d): als eerste-lijns behandeling
 - Colchicine (0.5-1.5 mg/d)

- Behandelingen kunnen als monotherapie gebruikt worden, of in combinatie
- Wondzorg: behandel secundaire infecties lokaal en zo nodig met systemische antibiotica o.g.v. de kweek
- Bij ernstig gecompliceerde, en symptomatische laesies, kan chirurgie met enige terughoudendheid worden overwogen

Literatuur Calcinosis Cutis:

1. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK *et al.* Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol* 2012;148:455-62.
2. Gutierrez A, Jr., Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther* 2012;25:195-206.
3. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62:267-9.

3.3 Fenomeen van Raynaud

Inleiding

Het fenomeen van Raynaud is een klinische diagnose en wordt omschreven als een aanvalsgewijs optredende bi-, meestal trifasische, scherp gedemarqueerde verkleuring van de vingers bij blootstelling aan kou of emotie. Veelal blijft de duim gespaard. Ook andere acra kunnen betrokken zijn. In de typische gevallen treedt eerst bleekheid op, gevolgd door cyanose en daarna roodheid. Indien er sprake is van o.a. asymmetrie, ontstaan van het Raynaud fenomeen op oudere leeftijd, mannelijk geslacht, of tekenen van ischemie, moet men bedacht zijn op een secundair fenomeen van Raynaud, waarbij een onderliggende bindweefselziekte een oorzaak kan zijn.

Niet medicamenteuze behandeling

Bij alle patiënten met het fenomeen van Raynaud gelden de niet-medicamenteuze adviezen; uitlokkende factoren als koude en emoties vermijden (1), stop met roken (2) het gehele lichaam warm aankleden en het dragen van handschoenen, eventueel zilverhandschoenen. Ook andere uitlokkende zaken zoals bv beta-blokkade kunnen beter vermeden worden.

Medicamenteuze behandeling

Calcium blokkers met gereguleerde afgifte zijn eerste keus bij de behandeling van het fenomeen van Raynaud, waarbij de voorkeur uitgaat naar nifedipine met gereguleerde afgifte, gezien hierbij betere resultaten zijn behaald dan bij andere calcium antagonist (3,4). In de literatuur worden doseringen tot maximaal 180 mg nifedipine in twee giften retard gebruikt, advies is om te titreren op geleide van tensie en bijwerkingen.

Een open label RCT laat zien dat losartan de frequentie en ernst van secundaire raynudaanvallen kan verminderen tov nifedipine, behandeling met losartan is daarom te overwegen bij patiënten met systemische sclerose met onvoldoende reactie op calciumantagonisten, of bij niet verdragen hiervan (5). Er is geen evidence voor een klasse effect van overige AT2 antagonist of ACE inhibitoren voor de behandeling van Raynaud. De Cochrane review uit 2012 komt tot de conclusie dat er geen bewijs is voor effectiviteit van ACE remmers (6).

Hoewel verschillende kleine studies een gunstig effect van ketanserin laten zien kwamen zowel de Cochrane Review van 2000 als die van 2012 tot de conclusie dat er te weinig bewijs voor effectiviteit was. Desondanks kan het naar de mening van de werkgroep op grond van eigen ervaringen wel worden overwogen.

Behandeling met iloprost heeft een aangetoond gunstig effect op klachten van het fenomeen van Raynaud, en kan bij ernstige therapieresistentie worden overwogen bij onvoldoende effect van de eerder genoemde keuzes (2, 3, 7, 8). Het advies is om de volledige dosis in een cyclus van 5 dagen te geven en het effect te evalueren. Indien er na iloprost sprake is van een afname van de frequentie en ernst van de aanvallen kan dit zo nodig herhaald worden (9).

In enkele kleine studies hebben sildenafil en fosfodiesterase 5 (PDE5)-inhibitoren een gunstig effect op Raynaudklachten. Ze zijn niet voor deze indicatie geregistreerd. Het zijn dure middelen. Gebruik van deze middelen voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud wordt derhalve alleen aanbevolen in geval van ernstige therapieresistentie (en na toestemming van de ziektekostenverzekeraar, de meest gebruikte dosis is 3 dd 20 mg)(10-15). Een recente grotere studie toont een gunstig effect van sildenafil met gereguleerde afgifte in hoge doses (16), hiermee is vooralsnog weinig ervaring in Nederland. In een meta-analyse (17) wordt geconcludeerd, dat PDE5 inhibitoren een significant maar gering effect hebben (0,5 aanval/dag minder).

Eén open label RCT pilotstudie met fluoxetine 20 mg toonde bij secundair fenomeen van Raynaud een statistisch significante reductie in de ernst van de Raynaud aanvallen (18). De frequentie van de aanvallen nam alleen af bij primair fenomeen van Raynaud. Behandeling met fluoxetine is derhalve alleen te overwegen bij therapieresistentie.

Er is onvoldoende evidence voor het gebruik van acetylsalicylzuur bij de behandeling van het fenomeen van Raynaud, noch werd effect gevonden van andere anticoagulantia (6,14,19). Eén RCT noemt statinen als potentiële behandeling voor het fenomeen van Raynaud en digitale ulcera (20). Verder onderzoek is nodig vooraleer statinen kunnen worden opgenomen in de aanbevelingen voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud.

Aanbevelingen

- Voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud wordt als eerste keus calcium antagonisten aanbevolen, met voorkeur voor nifedipine met gereguleerde afgifte.
- Losartan en ketanserin kunnen worden overwogen indien nifedipine met gereguleerde afgifte onvoldoende effect heeft.
- Behandeling met iloprost kan worden overwogen in geval van therapieresistentie.

Literatuur Raynaud:

1. Roquelaure Y, Ha C, Le Manac'h AP *et al.* Risk factors for Raynaud's phenomenon in the workforce. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:898-904.
2. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A *et al.* A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* 2009;28:807-13.
3. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD *et al.* Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:1166-80.
4. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.
5. Dziadzio M, Denton CP, Smith R *et al.* Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-55.
6. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD006687.
7. Tingey T, Shu J, Smuczek J *et al.* Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1460-71.
8. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42-55.
9. McHugh NJ, Csuka M, Watson H *et al.* Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:43-7.
10. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T *et al.* Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1475-8.
11. Della RA, Doveri M, D'Ascanio A *et al.* Oral sildenafil in skin ulcers secondary to systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2011;40:323-5.
12. Fries R, Shariat K, von WH *et al.* Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2980-5.
13. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1387.

14. Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:555-61.
15. Moinzadeh P, Hunzelmann N, Krieg T. Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulcerations in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e102-e104.
16. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A *et al*. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:775-82.
17. Roustit M, Blaise S, Allanore Y *et al*. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1696-9.
18. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP *et al*. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1038-43.
19. Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2011;78:341-6.
20. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;35:1801-8.

3.4 Digitale Ulcera

Classification
Met klok mee: DU, atrofisch ulcus, ulcus bij calcinose en PS

Inleiding

Digitale ulcera (DU) komen bij ongeveer 30-40 van de SSc-patiënten voor. DU aan de vingers en tenen veroorzaken pijn, leiden tot functieverlies en vermindering van kwaliteit van leven. Spontane genezing van DU duurt lang en DU gaan regelmatig gepaard met complicaties zoals infecties en botresorptie.

DU zijn het gevolg van disfunctie van de terminale arteriolen door media en intima proliferatie gecombineerd met microthrombi. Deze pijnlijke ulcera zijn gelokaliseerd distaal van de PIP gewrichten, en kunnen geïnfecteerd raken. Een DU wordt gekarakteriseerd door verlies van epitheel, in tegenstelling tot de pitting scar, waar de epitheel laag van de huid nog intact is. DU met vasculaire etiologie zijn meestal palmar en distaal van de pip gewrichten van vingers en/of tenen gelokaliseerd. Ze moeten worden onderscheiden van zogenaamde atrofische ulcera. Deze zijn meestal gelokaliseerd proximaal van PIP gewrichten op de strekzijde van de gewrichten en zijn meestal het gevolg van herhaaldelijk trauma van atrofische, kwetsbare huid. Ook moeten ze onderscheiden worden van ulcera ten gevolge van calcinosis (1). Het is van belang u te realiseren dat bij de, in dit stuk genoemde studies van behandeling van DU, alleen DU met vasculaire etiologie geïnccludeerd zijn.



Diagnostiek

Het is belangrijk niet alleen de vingers, maar ook de tenen te onderzoeken op digitale ulcera, pitting scars, calcinosis of necrose. Het is voor het volgen van de patiënt en voor beoordeling van de effectiviteit van eventuele therapie van belang om het aantal lesies en de precieze lokalisatie te vermelden. Ulcera ten gevolge van calcinosis moeten gedifferentieerd worden van digitale (ischaemische) ulcera; beide kunnen secundair geïnfecteerd raken. Op indicatie kan het bij individuele patiënten aangewezen zijn om de macrocirculatie te beoordelen.

Behandeling van DU

Bij de behandeling van DU is het belangrijk om pijn te verminderen, infecties te voorkomen en de digitale circulatie te verbeteren om zo genezing van bestaande DU te stimuleren, nieuwe DU te voorkomen en de handfunctie te verbeteren. Het uiteindelijke behandeldoel bij DU is het verbeteren van de kwaliteit van leven. De behandeling bestaat uit algemene maatregelen en specifieke farmacotherapie (2). De hieronder beschreven maatregelen hebben betrekking op DU met vasculaire origine zoals boven beschreven. Atrofische ulcera en ulcera gerelateerd aan calcinose behoeven een andere aanpak.

Algemene maatregelen

De behandeling begint met leefregels om het fenomeen van Raynaud te verminderen. Verder wordt geadviseerd om te stoppen met roken en kritisch om te gaan met vasconstrictieve geneesmiddelen. Adequate pijnstilling is essentieel voor de kwaliteit van leven.

Om de handfunctie te verbeteren en pijn te verminderen is het advies samen te werken met een ergotherapeut. Gebruik van vingertop beschermers tijdens werkzaamheden kunnen worden overwogen (zie document paramedisch).

Wondverzorging vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van bestaande DU en moet bij ernstige DU in samenwerking met een wondspecialist geschieden. Geïnfecteerde necrose kan naast antibiotische behandeling en wondverzorging een chirurgische interventie behoeven. Over het algemeen wordt bij droge necrose terughoudendheid t.a.v. chirurgische amputatie aanbevolen.

Farmacotherapeutische behandeling van actieve DU

Voor de behandeling van actieve DU zijn kleine verschillen gevonden ten gunste van behandeling met iloprost (3). In de afzonderlijke trials met kleine aantallen wordt hierbij enig verschil gevonden; in een meta-analyse konden de trials niet gepooled worden vanwege heterogeniteit en werd onvoldoende evidence gevonden voor genezing van digitale ulcera (4). In de praktijk wordt door werkgroepleden gunstige resultaten gezien van behandeling met iloprost. Een behandeling gedurende 5 dagen intraveneus bij actieve digitale ulcera wordt derhalve aanbevolen door de werkgroep .

Verder wordt de volledige (combinatie)behandeling voor het fenomeen van Raynaud zoals hierboven omschreven aanbevolen, met de meeste evidence voor de langwerkende calcium-antagonisten. In een meta-analyse was onvoldoende power om effect aan te tonen van behandeling met calcium antagonist ten aanzien van genezing van digitale ulcera (4).

Er zijn aanwijzingen voor effectiviteit van behandeling voor en genezing van DU met fosfodiesterase 5 inhibitoren (PDE5-i) (4-7). Behandeling met PDE5-i bij actieve digitale ulcera werd in consensus van systemische sclerose experts ook als tweede stap geadviseerd (8). De behandeling met PDE5 remmers is echter niet geregistreerd en wordt nog niet door alle verzekeraars vergoed. Overweeg overleg met SSc centrum

Hoewel voor behandeling met acetylsalicylzuur onvoldoende evidence is, is de werkgroep van mening dat er een meerwaarde kan bestaan van behandeling met acetylsalicylzuur en/of orale anticoagulantia bij ernstige en /of refractaire digitale ulcera.

Bij een aanwezige bacteriële infectie van DU moet behandeling met antibiotica ingezet worden. Meer dan 90% van de infecties wordt veroorzaakt door streptokokken of S. Aureus. Hiermee moet, in afwachting van wondkweken, rekening worden gehouden met de keuze van het middel. Omdat er bij geïnfecteerde DU sprake is van een infectie in een slecht doorbloed gebied is het advies langere tijd door te gaan met antibiotica en gebruik te maken van een middel met een goede weefselpenetratie.

Secundaire preventie Digitale Ulcera

Ter preventie van nieuwe digitale ulcera wordt de complete behandeling van het fenomeen van Raynaud aanbevolen, zoals hierboven omschreven.

Indien er na iloprost sprake is van een afname van de frequentie en ernst van digitale ulcera kan dit zo nodig herhaald worden, eventueel met een interval van 6-8 weken (3). Er werd ook een preventief effect gevonden van behandeling met iloprost in een meta-analyse (4).

Bij multiplele aanhoudende digitale ulcera is plaats voor endotheline receptor antagonisten in de vorm van bosentan, na falen van calciumblokkers en iloprost, ter voorkoming van nieuwe ulcera (3). Bij een enkelvoudig groot ulcus of een bedreigde vinger raadt de werkgroep overleg met een SSc centrum aan.

Er zijn geen grote open label studies voor behandeling van digitale ulcera met een (selectieve) sympathicusblokkade. Behandeling hiermee is te overwegen bij recidiverende digitale ulcera ondanks behandeling met eerder genoemde middelen. Overweeg in dit geval overleg met een SSc centrum.

Atorvastatine had geen invloed op genezing van DU's in één studie, wel mogelijk op preventie (4).

Aanbeveling

- De werkgroep adviseert voor zowel de behandeling als de preventie van DU die ontstaan ondanks optimale behandeling van het onderliggende Raynaud fenomeen primair intraveneuze iloprost.
- Voor de behandeling kunnen ook PDE5 inhibitors, (doch deze zijn hier nog niet voor geregistreerd), en een plaatjesaggregatieremmer/anticoagulantia (mening werkgroepleden) worden overwogen.
- Bij infectie van het ulcus moet langdurig worden behandeld met een antibioticum met goede weefselpenetratie en eventueel een wondspecialist worden ingeschakeld.
- Bosentan kan geïndiceerd zijn voor de preventie van DU. Bij een enkelvoudig groot ulcus of een bedreigde vinger raadt de werkgroep overleg met een SSc centrum aan.

Literatuur Digitale Ulcera:

1. Amanzi L, Braschi F, Fiori G *et al.* Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1374-82.
2. Steen V, Denton CP, Pope JE *et al.* Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii19-iii24.
3. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.
4. Tingey T, Shu J, Smuczek J *et al.* Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1460-71.
5. Ambach A, Seo W, Bonnekoh B *et al.* Low-dose combination therapy of severe digital ulcers in diffuse progressive systemic sclerosis with the endothelin-1 receptor antagonist bosentan and the phosphodiesterase V inhibitor sildenafil. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:888-91.
6. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T *et al.* Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1475-8.
7. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1387.
8. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42-55

3.5 Cardiale betrokkenheid Systemische Sclerose

Inleiding

Cardiale betrokkenheid kan onderverdeeld worden in a) primair (zonder invloed van overig orgaanlijden) of b) secundair (tengevolge van overig orgaanlijden zoals interstitieel long lijden, pulmonale arteriele hypertensie) (1). De meest voorkomende primaire cardiale manifestaties zijn: pericarditis, geleiding stoornissen, myocarditis en systolische of diastolische dysfunctie. De cardiale symptomatologie van SSc is vaak specifiek (2-5). Dyspnoe d'effort en palpitations zijn de meest voorkomende symptomen, maar ook pijn op de thorax, collaps en verschijnselen van (rechts) decompensatie zijn mogelijk. Diverse studies hebben diffuse SSc, snelle progressie van huid betrokkenheid en 'late onset' Sc als risicofactoren voor primaire cardiale betrokkenheid geïdentificeerd (6-8). Bij echocardiogram en 24 uren ECG metingen van SSc patiënten, worden vaak klinisch (nog) niet relevante cardiale afwijkingen gevonden zoals geringe pericardeffusie en lichte myocarddysfunctie, atriale en/of ventriculaire atopie en geringe geleidingsstoornissen (2). In de meeste gevallen zijn de klinisch relevante, cardiale manifestaties van SSc van secundaire aard dwz het gevolg van Pulmonale Arteriële Hypertensie (PAH).

Myocardiale afwijkingen

Een ongelijk verdeelde fibrose door het hele myocard is een kenmerkende bevinding van SSc gerelateerde cardiale betrokkenheid (2-5). De oorzaak van deze fibrose moet worden gezocht in de microcirculatie. Recidiverende vasospasmen van de arteriae coronaria, gevolgd door reperfusie (= "Raynaud fenomeen van het myocard") veroorzaken zogenaamde "contractie band necrose" gebieden. Deze contractie banden zijn dichte, transversaal lopende, hypereosinofiele structuren die langs de myofibrillen lopen (2-5). In tegenstelling tot de bevindingen bij coronairsclerose, is de fibrose bij SSc ook te vinden in de subendocardiale laag (3). Myocardfibrose veroorzaakt door SSc kan leiden tot met name een diastolische en in mindere mate systolische ventrikeldysfunctie (3,4). In een studie van 570 SSc patiënten werd bij 18 % een diastolische dysfunctie en bij 1% een systolische dysfunctie gevonden (5). In de Eustar database werd van 7073 patiënten bij 383 (5.4%) een Linker Ventrikel Functie (LVF) <55% gezien (6). LVF dysfunctie was geassocieerd met mannelijk geslacht, leeftijd, digitale ulcera, myositis en gebruik van calcium na vergelijking met 256 patiënten met SSc en normale LV. Dit laatste doet vermoeden dat er een protectief effect van calcium antagonisten uitgaat met betrekking tot schade door verstoorde microcirculatie. Prospectief onderzoek is nodig om meer helderheid hierover te krijgen.

Pericarditis:

Asymptomatische, milde pericarditis als gevolg van SSc komt veel voor en behoeft vrijwel nooit therapie, symptomatische pericarditis wordt bij 7-20 % van de SSc patiënten aangetroffen (4, 9). Pericardeffusies variëren van minimaal en asymptomatisch tot massaal met tamponade en kunnen soms in korte tijd ontstaan. Een door SSc veroorzaakte, symptomatische pericardeffusie is geassocieerd met acute renale crise, enerzijds doordat pericarditis met effusie een uiting kan zijn van een actieve SSc, anderzijds kan de aanwezigheid van een grote hoeveelheid pericardvocht de cardiac output belemmeren met renale hypoperfusie en aansluitend een renale crise als ernstig gevolg (3). Verder is de aanwezigheid van een symptomatische pericarditis ook geassocieerd met cardiale aritmieën, PAH en een slechtere prognose (2-5)

Overige (Myo) cardiale afwijkingen (oa myocarditis, coronairlijden)

In een kleine groep SSc patiënten is er sprake van een overlapziekte met (poly)myositis met oa een verhoogd CPK. In spierbiopten kan naast myositis ook (forse) fibrose worden aangetroffen (2,3). De combinatie van myocarditis en myositis is geassocieerd met een verhoogde kans op aritmieën, myocarddysfunctie en cardiomyopathie,

decompensatio cordis en acute hartdood (2-4). Het is nog niet helemaal duidelijk of de incidentie van coronairlijden bij patiënten met SSc hoger is dan in de algemene bevolking. (2). Verder veroorzaakt SSc zelden klinisch relevante klepafwijkingen (3).

Aritmieën:

Geleidingstoornissen en aritmieën komen bij SSc veel voor en zijn vaak asymptomatisch. De oorzaak is gelegen in fibrosering van het myocard en het geleidingssysteem. In een minderheid van de SSc patiënten ontstaan er ernstige, fatale, tachy-arytmieën met een zeer snelle frequentie, wat kan leiden tot ventriculaire aritmie en acute hartdood. Patiënten met aritmieën in combinatie met myositis van de skeletspier en hartspier (myocarditis) hebben een slechte prognose (3,4).

Diagnostiek:

De detectie van cardiale betrokkenheid is een belangrijk onderdeel in de (initiële) screening en follow-up van patiënten met systemische sclerose. Bij baseline is een inventarisatie van de inspannings tolerantie en overige internistische anamnese essentieel. Fysische diagnostiek van hart en longen is geïndiceerd, inclusief bloeddruk en pols. Tevens bij laboratorium onderzoek een CK, NT -pro BNP, en op indicatie troponine T bepaling, een baseline X thorax ten behoeve van een indruk van de hartgrootte (en eventueel pericardvocht of decompensatio cordis) en bij verdenking op een ritme stoornis een 24 uur ritme registratie. Een uitgang electrocardiogram kan informatie bieden omtrend geleiding, as, repolarisatie en eventuele verhoogde rechts belasting. Een echocardiogram is geïndiceerd bij baseline ter beoordeling van de systolische en diastolische dysfunctie, kleplijden, eventueel pericardvocht of verdikking en rechts druk (pulmonale hypertensie) (10-12). Op indicatie kan in overleg met de cardioloog tot specifieke diagnostiek zoals links/rechts catheterisatie, MRI hart, Thallium scintigrafie of SPECT scan, worden besloten.

Monitoring van primaire cardiale betrokkenheid geschied door kennisneming van verandering van de inspannings tolerantie, fysische diagnostiek van hart, longen, pols en bloeddruk, en op indicatie herhaling van de eerder genoemde onderzoeken.

Therapie cardiale betrokkenheid SSc;

De behandeling van de cardiale betrokkenheid is nog steeds vooral symptomatisch en grotendeels gebaseerd op empirie.

Prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studies met medicamenten, die de cardiale progressie van SSc gunstig kunnen beïnvloeden, ontbreken helaas. Decompensatio cordis en symptomatische ritmestoornissen dienen uiteraard adequaat behandeld te worden met een (combinatie) van oa diuretica, ACE antagonisten, evt Angiotensine II receptor antagonisten, Calcium antagonisten (oa nifedipine), digoxine en andere anti-arytmica (3) eventueel mede in overleg met internist en/of cardioloog. Calciumblokkers kunnen overwogen worden ter preventie van microvasculaire ischemie en linker ventrikel systolische dysfunctie bij SSc (6, 13). Bij symptomatische pericarditis kunnen NSAID's, diuretica, soms kortdurend prednison en soms paracentes nodig zijn (1). Bij myositis en myocarditis is er plaats voor prednison, maar voor de overige cardiale manifestaties niet (muv refractaire pericarditis). Incidenteel (case reports) is succesvolle immunosuppressieve therapie (cyclofosfamide, rituximab) in combinatie met prednison bij ernstige myocarditis en SSc toegepast (14,15).

Aanbevelingen:

- naast anamnese en lichamelijk onderzoek zijn aanvullende onderzoeken zoals echocardiogram, laboratorium (oa CK, NT-pro- BNP en troponine op indicatie) en ECG geïndiceerd ten behoeve van evaluatie van cardiale betrokkenheid op baseline. Aanvullend overig onderzoek zoals MRI hart, thallium scintigrafie en coronair angiografie geschiedt in overleg met de cardioloog.
- Follow up geschiedt dmv gerichte anamnese, fysische diagnostiek, eerder genoemd laboratorium onderzoek, ECG jaarlijks, en echo cor en gericht aanvullend onderzoek op indicatie met in acht nemen van identificatie van hoogrisico patienten.
- De behandeling van de cardiale betrokkenheid is nog steeds vooral symptomatisch en grotendeels gebaseerd op empirie.

Literatuur cardiale betrokkenheid:

1. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 Suppl 3:iii45-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep110.iii45-iii48.
2. Ph,J Clements, D.E Furst. Boek: Systemic Sclerosis Second Edition 2004 ; ISBN 0-7817-3744-3
3. Champion H.C. The heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 181-viii
4. J.Varga, Axford J.S, Ramirez M.P. UpToDate 2013; The clinical manifestations of Systemic Sclerosis in adults
5. Bijlsma JWJ, Silva J.S, Hachulla et al. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases 2012; ISBN 978-1-905545-08-7
6. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):218-21.
7. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1):104-9.
8. Manno RL, Wigley FM, Gelber AC, Hummers LK. Late-age onset systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38(7):1317-25.
9. Handa R, Gupta K, Cardiac involvement *Clin Rheumatol* 1999;18:136—9
10. Ahearn GS Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*. 2002 Aug;122(2):524-7.
11. Avouac J, Huscher D, Furst DE, Opitz CF, Distler O et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: [January 24, 2013]. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202567.
12. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma- associated pulmonary arterial hypertension. *Arthr Care & Res* 2012;64:303-310.
13. Desai CS, Lee DC, Shah SJ, Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management, *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Nov;23(6):545-54.
14. Stack J. Mc Caughlin P. Successful control of scleroderma myocarditis using a combination of cyclophosphamide and methylprednisone. *Scand J Rheumatol* 2010; 39:387-400
15. Khanna, Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (2010) 387–400

3.6 Renale betrokkenheid

Inleiding

Renale betrokkenheid verloopt vaak relatief asymptomatisch en komt bij circa 50% van de patiënten met Systemische Sclerose (SSc) voor (1,2). Symptomen kunnen zijn: micro-albuminurie, licht verhoogde serum creatinine en /of milde hypertensie.

Ernstige levensbedreigende renale betrokkenheid (= Scleroderma Renale Crisis = SRC) ontstaat bij ongeveer 5% van de SSc patiënten (3). Het komt veel vaker bij de diffuus cutane dan bij de gelimiteerd cutane vorm van SSc voor en ontstaat vaak in de eerste jaren van de ziekte. Ruim 75% van de SRC gevallen ontstaat binnen 4 jaar na het stellen van de diagnose SSc (4). In een klein aantal gevallen is een SRC zelfs de eerste uiting van SSc.

Predisponerende factoren SRC

Een aantal factoren dat predisponerend is voor het ontstaan van SRC zijn: diffuus cutane SSc (met name gedurende de eerste 4 jaar), snelle progressie van huidsymptomen, aanwezigheid van anti RNA- III polymerase antistoffen (5), recent ontstane klinisch relevante cardiale symptomatologie (pericardeffusie, decompensatio cordis), aanwezigheid van tendon friction rubs (6,7) en mogelijk gebruik van hogere dosis prednison (≥ 15 mg/ dag) (8). Factoren die niet van invloed zijn op het ontstaan van SRC zijn: pre-existente hypertensie en nierinsufficiëntie en de aanwezigheid van anti- Scl-70 en anti-centromeer antistoffen.

Symptomen SRC

De klinische symptomatologie van SRC verloopt vaak abrupt en toont gelijkenis met andere trombotische angiopathieën zoals TTP (Trombotische Trombopenische Purpura) en HUS (Hemolytisch Uremisch Syndroom). Bij een ogenschijnlijk klinisch stabiele SSc patiënt kunnen in zeer korte tijd alarmerende verschijnselen ontstaan zoals ernstige hypertensie met tekenen van een hypertensieve encephalopathie zoals hoofdpijn, braken, visusstoornissen en/of insulten, decompensatio cordis, massale pericardeffusie en in zeldzame gevallen longbloedingen. Bij laboratoriumonderzoek kunnen de volgende afwijkingen worden gevonden: micro- angiopathische hemolytische anemie, trombopenie, progressieve (oligurische) nierinsufficiëntie, zeer hoge plasma renine spiegels naast proteïnurie. In fundus kan door de oogarts verschijnselen worden gevonden passend bij een hypertensieve retinopathie en/of papiloedeem als uiting van een hypertensieve encephalopathie. Van belang is dat in een beperkt aantal gevallen (in circa 10%) er sprake is van een normotensieve SRC (9,10).

Criteria voor SRC

Gehanteerde criteria voor de diagnose SRC zijn (11):

- nieuw ontstane hypertensie (RR > 150 / 85 tweemaal gemeten in 24 uur) in combinatie met progressieve nierinsufficiëntie, met daarnaast nog een of meerdere andere factoren:
- microangiopathische hemolytische anemie,
- trombopenie,
- hypertensieve encefalopathie,
- longoedeem,
- oligurie of anurie,
- tekenen van hypertensieve retinopathie.

Diagnostiek renale betrokkenheid

Screening

Voor de analyse van mogelijke nierbetrokkenheid is naast het bepalen van een kreatinine en bepaling van proteïnurie en erythrocyturie bij diagnose aanbevolen. Bij afwijkingen in het de urine screening moet er een urineportie ingestuurd worden of indien gewenst een 24-uurs urine, voor het bepalen van albumine, kreatinine en albumine/kreatinine ratio.

Aangezien het grootste deel van de SRC gepaard gaat met hypertensie dient regelmatig een bloeddruk gemeten te worden. De frequentie hangt af van het risicoprofiel van de patiënt. Bij patiënten met de bovengenoemde predisponerende factoren wordt aangeraden de bloeddruk minimaal iedere 3 maanden te meten. In andere gevallen kan volstaan worden met een jaarlijkse meting.

Verdenking op een SRC

Bij een verdenking op een SRC moet de diagnostiek uitgebreid worden met een HB, leuco diff (aanwezigheid van fragmentocyten), bilirubine, LDH, haptoglobine en reticulocyten (tekenen microangiopathische hemolyse), trombocyten, fundoscopie.

Men moet bedacht zijn op ontwikkeling van hartfalen als gevolg van de aanwezige hypertensie en linker ventrikel diastolische dysfunctie en pericardeffusie, zo nodig kan diagnostiek uitgebreid worden met X-thorax en alleen op indicatie een echo cor. Bij een verdenking op SRC wordt overleg met een expertisecentrum aanbevolen.

Nierbiopt

Er is geen indicatie om een nierbiopsie te doen bij proteïnurie bij verdenking op een renale crisis naar aanleiding van een review van Mouthon (12), omdat proteïnurie slechts aanwezig is bij 53%-63% van de patiënten met renale crisis. Een nierbiopsie kan uiteraard uitgevoerd worden in overleg met nefroloog om andere oorzaken van nierinsufficiëntie uit te sluiten.

Therapie

De behandeling van SRC vergt spoed waarbij snelle en adequate tensiedaling met antihypertensiva, m.n. ACE remmers, cruciaal is ter voorkoming van terminale nierinsufficiëntie en levensbedreigende complicaties. De meeste ervaring bestaat er met ACE inhibitoren en met name captopril. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies van de behandeling van SRC met verschillende soorten antihypertensiva ontbreken helaas. Uit diverse ongecontroleerde, prospectieve en retrospectieve studies komt naar voren dat ACE inhibitoren het grootste antihypertensieve effect sorteren, de nierfunctie het best intact laten en last but not least een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan een verbetering van de overleving van patiënten met SRC (11,13). Momenteel bedraagt de 1-jaars overleving van patiënten met SRC circa 80% (11).

Hoewel het de verwachting was dat angiotensine II receptor antagonistien minstens zo effectief zouden zijn als ACE remmers, is het bewijs hiervoor zeker niet geleverd (11,13).

Op grond van bovenstaande is het advies om SSc patiënten met SRC bij voorkeur te behandelen met Captopril (11,13, 14). Het voordeel van captopril is, dat het snel werkt (piek effect na 60 – 90 minuten) en een korte werkingsduur heeft, waardoor dosis titrerend mogelijk is. Het belangrijkste doel is om binnen 72 uur bij de betreffende patiënt te streven naar zijn of haar oorspronkelijke tensie. Sommigen auteurs hanteren een maximale bloeddrukdaling van 20 mm Hg per dag. Van belang is te realiseren dat SRC vergelijkbaar is met een bilaterale nierarterie stenose. Dit betekent dat behandeling met captopril in het begin aanleiding kan geven tot een stijging

van het creatinine door acute daling van de weerstand van de efferente arteriolen en intraglomerulaire druk. Stijging van het creatinine is geen reden om de ACE-remmer te stoppen. Soms is (tijdelijke) dialyse noodzakelijk. Bij persisterende nierinsufficiëntie kunnen patiënten met SSc in aanmerking komen voor niertransplantatie.

Aanbevolen behandelingschema SRC (11,13):

- **Overleg met een expertise centrum**
- **Zonder encefalopathie of papiloedeem:** Starten met 6.25 mg captopril; hierna op geleide van bloeddruk en monitoring patiënt, elke 4- 8 uur een dosis van 12.5-25 mg geven totdat de gewenste bloeddruk is bereikt, in tweede instantie te switchen naar een langwerkende ACE-remmer en chronische behandeling te continueren. Indien sprake is van een refractair beloop van renale crise; overweeg verwijzing naar een expertisecentrum. Als toevoeging aan de ACE remmers worden Angiotensine 2 antagonisten, calcium blokkers en alpha blokkers aanbevolen (15) (was 12).
- Een dosering van captopril van 150 mg (13) na 72 uur is in het algemeen voldoende; in de literatuur zijn echter ook doses tot 450 mg beschreven (11)). Bij onvoldoende bloeddrukdaling na 72 uur worden Calciumblokkers toegevoegd (13)
- **Met encefalopathie en/of papiloedeem:** identieke dosis titrering maar ook tijdelijk toevoeging van intraveneus nitroprusside (11)
- **Normotensieve SRC** starten met 6.25 mg captopril en bij voldoende tolerantie ophogen naar 12.5mg. Hierna op geleide van de bloeddruk een klinisch nog acceptabel lagere bloeddruk nastreven.

Er is geen bewijs voor de effectiviteit van Iloprost i.v bij de behandeling van SRC (2).

Evaluatie beloop

Naast intensieve monitoring van bloeddruk en kliniek van patiënt kan d.m.v. laboratorium parameters het effect van de behandeling beoordeeld worden, hiervoor kan het beste Hb, trombo's, leuco en differentiatie, fragmentocyten en LDH gebruikt worden. Deze parameters verbeteren vaak vrij snel, terwijl het creatinine in eerste instantie nog stijgt.

Preventie

Tot slot kan nog genoemd worden dat er op dit moment geen bewijs is dat preventieve behandeling met ACE remmers bij SSc patiënten, een SRC kan voorkomen (16, 17). Bij een hoog risico profiel met actieve diffuse SSc en prednisongebruik is behandeling met ACE remmers te overwegen, al is een preventief effect niet bewezen. Zorgvuldig monitoren op tensie en nierfunctie is aangewezen (10, 18, 19) .

Aanbevelingen

- **Bij een verdenking op SRC** wordt overleg met een expertisecentrum aanbevolen
- **Screening** d.m.v. bloeddrukmeting, kreatinine en urine dipstick, bij afwijkingen aangevuld met urinesediment en eiwit/kreat ratio in portie en zo nodig in 24 uren urine. Frequentie bij patiënten met predisponerende factoren minimaal à 3 maanden.
- **Verdenking SRC:** diagnostiek uitbreiden; zijn er aanwijzingen voor intravasculaire hemolyse, aanwezigheid van hypertensieve retinopathie en/of papiloedeem. Men moet bedacht zijn op ontwikkeling van hartfalen en/of pericardeffusie als gevolg van SRC.

- **Voor de behandeling van SRC zonder encephalopathie en/of papiloedeem** is er een hoofdrol voor een ACE remmer, bij voorkeur captopril. Starten met 6.25 mg Captopril; hierna op geleide van bloeddruk en monitoring patiënt, elke 4- 8 uur een dosis van 12.5-25 mg geven totdat de gewenste bloeddruk is bereikt, in tweede instantie te switchen naar een langwerkende ACE-remmer en chronische behandeling te continueren.
- **Bij SRC met encephalopathie en/of papiloedeem** moet aan de ACE remmer behandeling intraveneus nitroprusside worden toegevoegd.
- **Bij een refractair beloop van SRC**; overweeg overleg met expertisecentrum. Als toevoeging aan de ACE remmers worden Angiotensine 2 antagonist, calcium blokkers en alpha blokkers aanbevolen
- Er is geen bewijs dat preventieve behandeling met ACE remmers bij SSc patiënten een SRC kan voorkomen. Bij predisponerende factoren (zie tekst) is behandeling met ACE remmers te overwegen, al is een preventief effect niet bewezen.

Literatuur renale betrokkenheid

1. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP *et al.* Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:335-52
2. Steen VD, Syzd A, Johnson JP *et al.* Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005;32:649-55.
3. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L *et al.* Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.
4. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ *et al.* Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100:485-94.
5. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:669-76.
6. Avouac J, Walker U, Tyndall A *et al.* Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol* 2010;37:1488-501.
7. Steen VD, Medsger TA, Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1146-51.
8. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-9.
9. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD *et al.* Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-34.
10. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-33
11. J.Varga, Axford J.S, Ramirez M.P. UpToDate 2013; The clinical manifestations of Systemic Sclerosis in adults
12. Mouthon L, Berezne A, Bussone G *et al.* Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:84-91.
13. Ph,J Clements, D.E Furst. Boek: Systemic Sclerosis Second Edition 2004 ; ISBN 0-7817-3744-3
14. Bijlsma JWJ, Silva J.S, Hachulla *et al.* EULAR Textbook on Rheumatic Diseases 2012; ISBN 978-1-905545-08-7

15. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42-55.
16. Guillevin L, Berezne A, Seror R *et al.* Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:460-7.
17. Hudson M, Baron M, Tatibouet S *et al.* Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:666-72.
18. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.
19. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S29-S31.

3.7 Longbetrokkenheid

Interstitiële longziekten

Inleiding:

Interstitieel longlijden (ILD) is een frequent voorkomende complicatie van SSc. De prevalentie varieert sterk afhankelijk van de gebruikte criteria voor ILD. Het risico op ILD is het hoogst in de eerste 5 jaar van de ziekte, maar kan zich op elk moment ontwikkelen. Patiënten met een dcSSc of patiënten met een MRSS >15 en/of positieve anti-Scl70 antistoffen hebben een verhoogd risico om ILD te ontwikkelen. (1) Non-specific interstitial pneumonia (NSIP) is de meest voorkomende vorm van ILD, hoewel usual interstitial pneumonia (UIP) ook regelmatig beschreven wordt. De behandeling van ILD bij SSc is uitdagend. Het effect van momenteel beschikbare middelen is klein of niet voldoende onderzocht. Er bestaat geen gouden standaard. Het wordt sterk aanbevolen bij elke patiënt met ILD te overleggen met een expertisecentrum.

Diagnostiek:

Een X-Thorax is niet gevoelig genoeg voor de diagnose van beginnend interstitieel longlijden bij SSc en dient niet als screeningsmiddel gebruikt te worden. Natuurlijk kan het gebruikt worden om andere complicaties van SSc zoals een pleuritis op te sporen. Daarnaast is er een verhoogde incidentie van longcarcinomen bij SSc-patiënten. (2)

Longfunctie met spirometrie en meting van de CO-diffusiecapaciteit (single breath) is een zeer gevoelig onderzoek voor de screening naar interstitieel longlijden en Pulmonale (Arteriële) Hypertensie. (3) Een baseline en jaarlijks follow-up onderzoek is aanbevolen. Het advies van de werkgroep is de longfunctie bij patiënten met een verhoogd risico op ontwikkeling van ILD (zie inleiding) de eerste 2 jaar minimaal elke 6 maanden te herhalen. (3)

Er is geen indicatie voor een longbiopt, bronchoscopie of Bronchoalveolaire Lavage (BAL). Deze worden enkel verricht om carcinomen of infectieuze oorzaken van longlijden uit te sluiten maar hebben geen additionele waarde voor het evalueren van interstitieel longlijden in het kader van SSc. (SSC-ILD) (4)

Er dient een aanvullende HRCT-thorax gemaakt te worden indien bij 2 opeenvolgende metingen er sprake is van een:

1. FVC <70% of
2. DLCO <80% of
3. Daling van DLCO >15% over periode van 6-12 maanden ten opzichte van baseline
4. Daling van FVC >10% over periode van 6-12 maanden ten opzichte van baseline

Of bij:

5. Verdenking van PH om fibrose uit te sluiten als oorzaak van PH

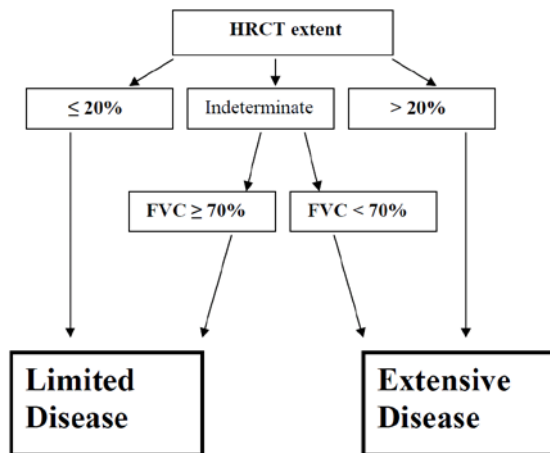
De eerste 4 criteria zijn gebaseerd op:

- eindpunten voor longbetrokkenheid bij klinische trials in het kader van SSc voorgesteld door autoimmune working party European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- 2) American Thoracic Society (ATS)/ European Respiratory Society (ERS)/ the Japanese Respiratory Society (JRS)/ Latin American Thoracic Association ALAT guidelines voor idiopathische fibrosis (5)

Bij het beoordelen van de HR CT thorax wordt geadviseerd het algoritme van Goh et al. te volgen om een groep met extensive disease te identificeren (zie fig1). Wanneer op het oog > 20% van de longvelden aangetast zijn door interstitieel longlijden (fibrose/matglas aspect), is er onafhankelijk van een daling van FVC en/of DLCO binnen de

range van normaalwaarden sprake van extensive disease en moet behandeling zoals hieronder vermeld overwogen worden. (6)

Figuur 1: Goh et al. algoritme:



Therapie:

Cyclofosfamide:

Verschillende niet-gerandomiseerde en ongecontroleerde studies en twee gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies naar het effect van cyclofosfamide (CYC) bij SSc gerelateerde ILD (SSc-ILD) laten een geringe verbetering zien van de forced vital capacity (FVC), totale longcapaciteit (TLC), mate van benauwdheid en verschillende maten voor kwaliteit van leven. De verbetering in FVC is steeds zeer gering. Echter na het staken van de inductie behandeling zonder start van een onderhoudsbehandeling wordt dit positieve effect niet meer teruggevonden. Alleen het positieve effect op benauwdheid bleef bestaan. (7-14) De effectiviteit van cyclofosfamide bij de behandeling van SSc-ILD lijkt dus zeer gering. Echter bij genoemde studies betrof het steeds een heterogene groep ILD patiënten met een aanzienlijk deel patiënten met een al lang bestaand ILD. Vooral nog is er slechts 1 kleine studie die het effect van CYC gevolgd door onderhoudsbehandeling met azathioprine bij snel progressief ILD heeft bestudeerd. Na zes en 24 maanden waren longfunctietesten gestabiliseerd of verbeterd bij respectievelijk 70 en 51,8 % van de patiënten. (15)

Gezien de bovenstaande data dient CYC-therapie alleen te worden overwogen bij patiënten met een progressieve SSc-ILD. Voor het starten van cyclofosfamide is overleg met een expertise centrum sterk aanbevolen. Alhoewel stabilisatie of behoud van het effect na inductie met cyclofosfamide door het gebruik van onderhoudstherapie voorstelbaar is, is er momenteel nog onvoldoende bewijs voor onderhoudstherapie. Studies hiernaar lopen. Voor start van een onderhoudsbehandeling is overleg met een expertisecentrum sterk aanbevolen.

Andere DMARD's:

Mycofenolaatmofetil (MMF) wordt steeds vaker gebruikt bij de behandeling van systemische sclerose, zowel voor progressieve huidziekte als ILD.

Het is op dit moment niet mogelijk op basis van beschikbare literatuur een aanbeveling te geven voor het gebruik van MMF bij SSc-ILD. Overleg met een expertisecentrum wordt sterk aanbevolen.

Azathioprine

In een gerandomiseerde, maar ongeblindeerde studie werd het effect van azathioprine (AZA) vergeleken met CYC oraal. CYC bleek effectiever dan AZA in het behouden van stabiele longfunctietesten. (16) AZA wordt niet gezien als middel van eerste keuze voor de behandeling van ILD.

Corticosteroiden:

Er is geen plaats voor inductietherapie met corticosteroiden bij de behandeling van SSc-ILD. De rationale voor gebruik hiervan bij ILD komt uit de -literatuur over idiopathische pulmonale fibrose. Er is echter geen bewijs dat het een toegevoegde waarde heeft bij de behandeling van SSc-ILD. Daarnaast is de behandeling met hoge doseringen corticosteroiden bij deze patiëntengroep niet zonder risico. Een groot deel van de patiënten met een vroeg ontstane SSc-ILD zijn at risk een SRC te ontwikkelen en behandeling met deze doseringen corticosteroiden verhoogd mogelijk het risico op SRC.(17)

Longtransplantatie

Indien ondanks behandeling met CYC er progressie van SSC-ILD aanwezig is, dient tijdig overleg plaats te vinden met een longtransplantatiecentrum. Indien er geen significante andere orgaanbetrokkenheid aanwezig is moet een longtransplantatie bij deze patiëntengroep overwogen worden. De overleving van patiënten met ILD na een longtransplantatie is vergelijkbaar met die van idiopathische longfibrose (18).

Autologe Stamceltransplantatie

Slechts voor een zeer geselecteerde groep patiënten met een snel progressief ILD is een Autologe Stamceltransplantatie (ASCT) te overwegen, dit vindt plaats in enkele expertise centra in Nederland. De resultaten van de prospectieve, gerandomiseerde fase-III-trial: de ASTIS studie, waarbij 156 patiënten met een vroege diffuus cutane systemische sclerose met betrokkenheid van hart, longen of nieren gerandomiseerd werden tussen 12 maal een maandelijkse cyclofosfamide pulse en autologe perifere stamceltransplantatie heeft aangetoond dat er een verbeterde event-free survival is na stamceltransplantatie, echter ten kosten van een verhoogde mortaliteit in het eerste jaar (19) Zie voor overwegingen het hoofdstuk over snel progressieve SSc.

Aanbevelingen:

- De behandeling van ILD bij SSc is uitdagend. Het effect van momenteel beschikbare middelen is klein of niet voldoende onderzocht. Er bestaat geen gouden standaard. Het wordt sterk aanbevolen bij elke patiënt met ILD te overleggen met een expertisecentrum.
- Longfunctie onderzoek inclusief spirometrie en meting van de CO diffusiecapaciteit wordt als eerste screeningsonderzoek voor het opsporen van SSc-ILD geadviseerd. De frequentie is afhankelijk van het risico op het ontwikkelen van ILD.
- Er dient een aanvullende HRCT-thorax gemaakt te worden bij baseline en follow-up: Indien bij longfunctieonderzoek aanwijzingen zijn voor het ontstaan van een ILD. Indien bij 2 opeenvolgende metingen er sprake is van een FVC <70% of DLCO<80% of daling van DLCO>15% over periode van 6-12 maanden t.o.v. baseline of daling van FVC>10% over periode van 6-12 maanden t.o.v. baseline of bij verdenking van PH om fibrose uit te sluiten als oorzaak van PH.

- Bij het beoordelen van de HR CT thorax wordt geadviseerd het algoritme van Goh et al te volgen (zie fig. 1). Bij progressieve extensive disease moet behandeling met een immuunsuppressivum sterk overwogen worden.
- Inductietherapie met cyclofosfamide moet worden overwogen bij patiënten met een progressieve SSc-ILD. Voor het starten van cyclofosfamide is overleg met een expertise centrum sterk aanbevolen.
- Er is geen plaats voor inductietherapie met corticosteroïden bij de behandeling van SSc-ILD.
- Als ondanks behandeling met cyclofosfamide er progressie van SSc-ILD aanwezig is wordt tijdig overleg met een longtransplantatiecentrum aanbevolen.

Literatuur ILD:

1. Hanke K, Dähnrich C, Brückner CS, Huscher D, Becker M, et al. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(1): R28.
2. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12(3):374-9.
3. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:303-10.
4. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):2005-12.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
6. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
7. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 1993;20:838-44.
8. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1215-20.
9. Várai G, Earle L, Jimenez SA, Steiner RM, Varga J. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol.* 1998;25:1325-9.
10. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol.* 1999;18:455-61.
11. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2002;29:731-6.
12. Beretta L, Caronni M, Raimondi M, Ponti A, Viscuso T, Origgi L, et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre. *Clin Rheumatol.* 2007;26:168-72.
13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66.
14. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3962-70.
15. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter openlabel study. *J Rheumatol.* 2008;35:1064-72.

16. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:205–12.
17. O Kowal-Bielecka, R Landewé, J Avouac, S Chwiesko, I Miniati et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-628.
18. Schachna L, Medsger Jr TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954–61
19. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 25;311:2490-8.

3.8 Pulmonale hypertensie

Inleiding

Pulmonale hypertensie (PH) is de tweede doodsoorzaak na ILD. De klachten van PH zijn meestal laat en aspecifiek, en bestaan uit dyspnoe d'effort die progressief is in de tijd, (near)syncope en uiteindelijk dyspnoe de repos. De gemiddelde overleving van PH geassocieerd aan SSc is zonder behandeling slechts 3 jaar. Vroege diagnose en behandeling heeft aangetoond deze overleving en ook de kwaliteit van leven te verbeteren. Echocardiografie is een veelgebruikte screeningsmethode om PH vast te stellen maar voor het bevestigen van de diagnose is rechter hart katheterisatie noodzakelijk om een verhoogde pulmonaal arteriële druk aan te kunnen tonen (1).

Pulmonale hypertensie bij SSc is onder te verdelen in pulmonale arteriële hypertensie (PAH), pulmonale hypertensie bij linkerhartziekten, pulmonale hypertensie bij interstitiële longziekten en pulmonale hypertensie ten gevolge van chronische thrombo-emboliën. De meest progressieve vorm van PH in SSc is PAH, die bij 8-12% van de patiënten voorkomt (2). De diagnostiek van pulmonale hypertensie kan in principe in elk ziekenhuis plaatsvinden, maar behandeling hiervan is voorbehouden aan de 8 aangewezen pulmonale hypertensie centra. Er kan voor gekozen worden om een shared-care principe te gebruiken, zowel voor diagnostiek als voor behandeling. Bij iedere patiënt dient een volledige work-up verricht te worden om de pulmonale hypertensie te karakteriseren en tot een juist behandelplan te komen(3). De follow-up bij gediagnosticeerde pulmonale hypertensie wordt hier niet uitgebreid besproken, gezien deze plaatsvindt in (samenspraak met) een PH centrum.

Diagnostiek

Aanwijzingen voor PH zijn onbegrepen dyspnoe klachten, afwijkingen op het ECG zoals een rechter as deviatie of andere tekenen van rechts belasting, een verhoogd NT(pro)-BNP, een geïsoleerde daling van de DLCO en echografische tekenen van PH.

De gouden standaard voor de diagnose PH is een rechterhart katheterisatie(RHC). Indien hierbij een gemiddelde PA druk ≥ 25 mmHg en een wiggedruk ≤ 15 mmHg wordt vastgesteld is er sprake van PAH en is er een indicatie voor specifieke behandeling. Indien de wiggedruk > 15 mmHg is, is er sprake van PH ten gevolge van linkerhartziekte. Om PH geassocieerd aan ILD vast te stellen, wordt HRCT en LF verricht, waarbij ernstige fibrotische afwijkingen op de HRCT-scan worden gevonden en de totale longcapaciteit bedraagt in het algemeen $< 60\%$ van voorspeld. De differentiaal diagnostiek van pulmonale hypertensie bij SSc is breed en wordt in het expertise centrum ingezet waarbij rekening wordt gehouden met de patiënt specifieke factoren. Juist bij patiënten met SSc komen vaak mengvormen van PH voor: veel patiënten hebben ook al dan niet milde ILD en/of linker hartziekten. Het is aan de expertise centra voorbehouden om te beoordelen of een behandeling met specifieke medicatie aangewezen is.

Screening

Patiënten met SSc zijn at-risk voor het ontstaan van pulmonale arteriële hypertensie en dienen ieder jaar gescreend te worden op deze potentieel fatale complicatie.

Nieuwe patiënten: ziekte duur van SSc < 3 jaar

Bij nieuwe patiënten met een ziekte duur van minder dan 3 jaar wordt screening op PH aangeraden door middel van longfunctie onderzoek inclusief CO-diffusiecapaciteit meting, een echocardiografie en een NT-proBNP (4, 5). Dit is samengevat in figuur 1.

Figuur 1 screening PH voor iedere nieuwe SSc pt

Initiële screening iedere nieuwe SSc patiënt

- Longfunctie met DLCO
- Transthoracale echocardiografie
- NT-(pro)BNP

→ Beoordeel verwijzing voor RHC conform aanbevelingen tabel 1

Patiënten met een ziekte duur van SSc > 3 jaar en een DLCO < 60%

Bij deze patiëntengroep werd voorheen gebruik gemaakt van een jaarlijkse echocardiografie. Recente studies hebben echter voor deze geselecteerde patiëntengroep een toegankelijker algoritme gegeven, het DETECT algoritme, zoals beschreven in figuur 2. Bij deze patiënten bestaat de screening uit een combinatie van longfunctieonderzoek, NT-proBNP, urinezuur waarde, ECG, de aanwezigheid van teleangiectasien en anticentromeer antistoffen en op indicatie transthoracale echocardiografie en rechtscatheterisatie. Dit DETECT algoritme heeft een grotere positief voorspellende waarde dan screenings strategieën die gebaseerd zijn op echocardiografie(6).

(www.Detect-PAH.com) De optimale herhaal frequentie van het DETECT algoritme moet nog vastgesteld worden, de werkgroep adviseert dit jaarlijks te doen.

Figuur 2 DETECT algoritme

Screening PAH volgens DETECT: als ziekte duur > 3 jaar en DLCO <60%

Stap 1

- FVC%voorspeld/DLCO% voorspeld
- Teleangiectasiën aanwezig ja/nee
- Anticentromeer antistoffen aanwezig ja/nee
- NT-proBNP waarde
- Urinezuur waarde
- Rechteras deviatie ECG

→ Bereken waarde op www.detect-pah.com ; afhankelijk hiervan:
Naar stap 2 echocardiografie of direct verrichten van RHC

Stap 2 Echocardiografie

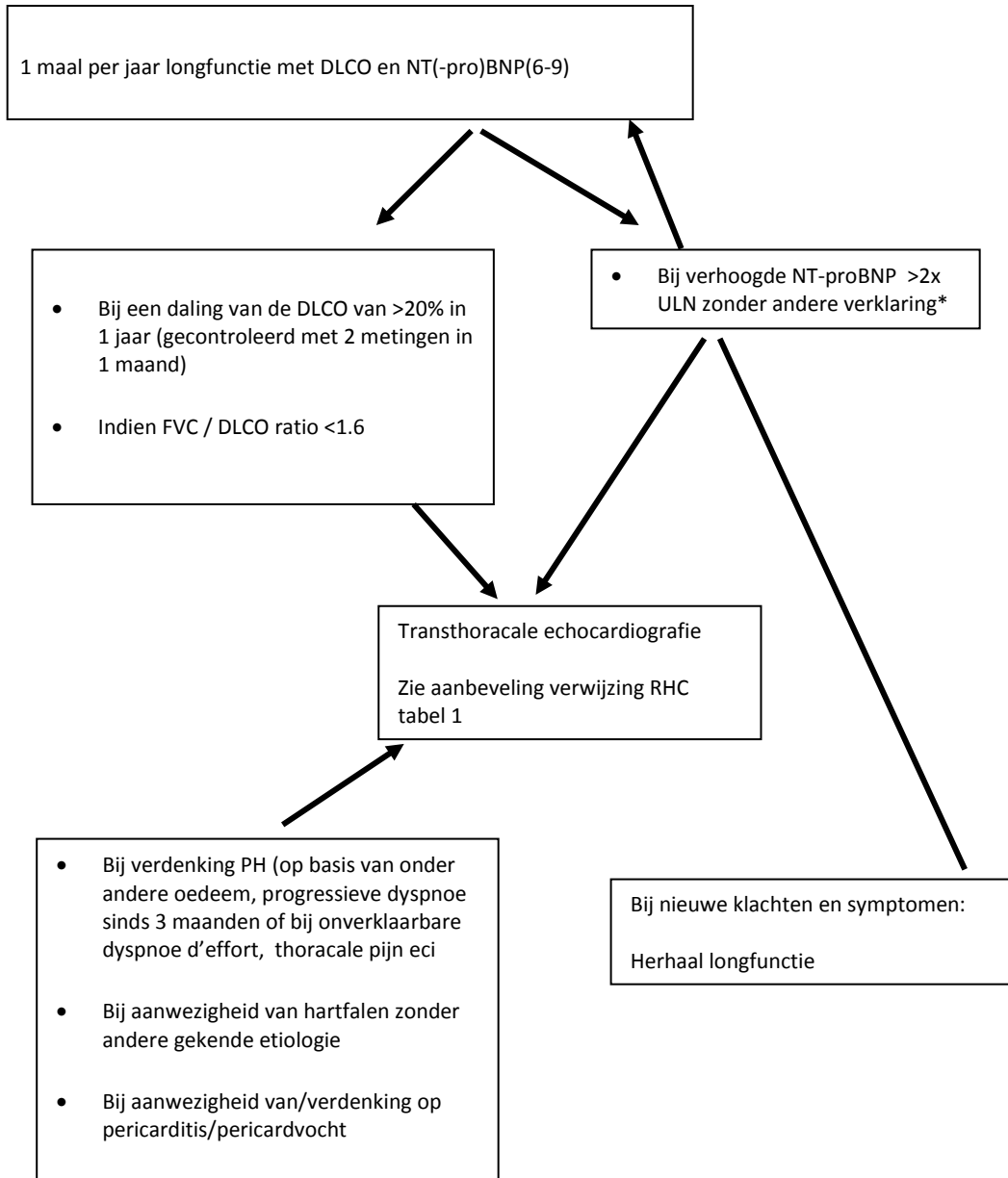
- RA oppervlak in cm^2
- TR snelheid in m/s

→ Verrichten van RHC ja/nee

Patiënten met een ziekte duur van SSc > 3 jaar en een DLCO \geq 60%

Bij patiënten met een ziekte duur van meer dan 3 jaar en een DLCO van 60% van voorspeld of hoger wordt jaarlijkse screening op PH aangeraden door middel van longfunctie onderzoek inclusief CO-diffusiecapaciteit meting, en een NT-proBNP met op indicatie een echocardiografie, zoals samengevat in figuur 3 (6-9) .

Figuur 3 Follow-up screening PH voor partienten met een ziekte duur van SSc > 3 jaar en een DLCO \geq 60%



* verklaringen voor een verhoogd NT-proBNP zijn onder andere: nierfunctiestoornissen, sepsis, hyperthyreoidie, decompensatio cordis en levercirrhose.

Het verrichten van een rechterhart katheterisatie

Het wordt aanbevolen om te overleggen met een expertise centrum voordat een rechterhart katheterisatie wordt verricht, om zeker te zijn van de indicatie en om zeker te zijn dat alle benodigde parameters gemeten worden. In tabel 1 wordt een handvat gegeven ten aanzien van deze aanbeveling(8).

Tabel 1 Aanbevelingen voor verrichten van rechterhartkatheterisatie

	Symptomen noodzakelijk
Transthoracale echocardiografie	
Tricuspidalis terugstroomsnelheid 2.5-2,8 m/s	Ja
Tricuspidalis terugstroomsnelheid >2,8 m/s	Nee
Rechteratrium of rechter ventrikel vergroting	Nee
Longfunctie onderzoek *	
FVC/DLCO > 1.6 en/of DLCO < 60% van voorspeld	Ja
FVC/DLCO > 1.6 en/of DLCO < 60% van voorspeld en NT-proBNP > 2 maal ULN	Nee
Bij DETECT algoritme bij patiënten met ziekte duur > 3jaar en DLCO < 60% van voorspeld	Nee

* bij patiënten waar geen andere verklaring voor de longfunctie stoornissen en de dyspnoe klachten aanwezig is.

Behandeling pulmonale arteriële hypertensie.

Bij bewezen PAH is de behandeling die wordt ingesteld afhankelijk van de New York Heart Association functionele klasse (FC), samengevat in tabel 2. De functionele klasse kan bepaald worden aan de hand van de inspanningstolerantie van de patiënt.

Modified New York Heart Association functional classification
NYHA functionele classificatie; ernst gebaseerd op symptomen bij inspanning
Klasse I: Geen beperking van het inspanningsvermogen. Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu.
Klasse II: Enige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen klachten maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu.
Klasse III: Ernstige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen of weinig klachten maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu.
Klasse IV: Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk zonder klachten; ook klachten in rust.

De behandeling van PAH is voorbehouden aan de 8 aangewezen PAH centra. Er zijn drie soorten medicamenten geregistreerd en beschikbaar in Nederland: de endotheline receptor antagonisten (te weten ambrisentan, bosentan en macitentan), de fosfodiesterase 5 inhibitoren (sildenafil en tadalafil) en de prostacycline analogen (epoprostenol, treprostinil en iloprost)(3, 10-12).

Tabel 3 behandeling PAH geassocieerd aan systemische sclerose

FC II	FC III	FC IV
Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Epoprostenol iv, iloprost inhalaties	Epoprostenol iv
Tadalafil	Tadalafil, Treprostinil sc en inhalatie	
	Iloprost iv, Treprostinil iv Combinatie therapie	Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost inhalaties en iv, Treprostinil sc, iv en inhalaties, initiële combinatie therapie

Na het instellen van de initiële therapie wordt deze aangepast afhankelijk van het behalen van de behandeldoelstellingen, conform internationale richtlijnen (12).

Behandeling van pulmonale hypertensie geassocieerd aan linker hartziekten

Er is geen bewijs voor effectiviteit van specifieke therapie voor deze vorm van pulmonale hypertensie behoudens het behandelen van het onderliggende probleem indien mogelijk.

Behandeling van pulmonale hypertensie geassocieerd aan interstitiële longziekten

Behoudens het continue toedienen van zuurstof is er geen bewijs voor effectiviteit van een specifieke therapie.

Behandeling van pulmonale hypertensie ten gevolge van chronische thrombo-emboliën

Bij deze patiënten is er een indicatie voor levenslange antistolling en moet per patiënt beoordeeld worden of er een mogelijkheid is voor operatief ingrijpen in de vorm van endarterieëctomie. Indien dit niet mogelijk is, is behandeling met endotheline receptor antagonisten en/of de fosfodiesterase 5 inhibitoren aangewezen.

Ondersteunende behandeling

Diuretica zijn zinvol bij patiënten met tekenen van rechter ventrikel falen of vochtretentie en bij patiënten met hypoxaemie is continue zuurstoftoediening aangewezen (11).

Er is geen bewijs voor zinvolheid van antistolling therapie bij patiënten met PAH geassocieerd aan SSc, en dit dient ook niet als standaard voorgeschreven te worden in verband met het risico op bloedverlies uit de tractus digestivus. Bij alle patiënten dient zwangerschap afgeraden te worden. Patiënten komen in aanmerking voor jaarlijkse griepvaccinatie. Cardiopulmonale conditietraining onder begeleiding kan effectief zijn(13).

Longtransplantatie

De rescue behandeling voor PH bij systemische sclerose bestaat uit longtransplantatie. Hiervoor dient altijd tijdig overleg plaats te vinden met de transplantatie centra in Nederland. De overleving van patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd aan SSc na transplantatie is vergelijkbaar aan die van idiopathische PAH patiënten(14).

Conclusie

Screening van SSc patiënten op PAH heeft een verbeterde prognose opgeleverd door een vroegere behandeling van deze dodelijke complicatie. De nu bekende optimale screening methode bestaat uit een combinatie van testen. Patiënten met PH dienen verwezen te worden naar een PH centrum voor beoordeling en eventuele initiatie van therapie. Zowel bij de diagnostiek als bij de behandeling van PH kan gebruik gemaakt worden van het shared care principe.

Aanbevelingen

- Patiënten met (verdenking) PH dienen verwezen te worden naar een PH centrum
- Combinatie van longfunctieonderzoek inclusief DLCO, Nt-proBNP en zo nodig echocardiografie zoals in de figuren samengevat.
- Indien SSc > 3 jaar en <60% DLCO : DETECT algoritme (www.detect-pah.com) of de app.
- De diagnose PH wordt gesteld met een RHC als gouden standaard, en elke patiënt heeft recht op een volledige analyse om eventuele behandel opties te beoordelen. Juist bij patiënten met SSc komen veel mengvormen voor. De werkgroep beveelt aan om PH patiënten te verwijzen naar een PH expertcentrum, waarna eventuele shared care afgesproken kan worden.
- Behandeling van PAH met specifieke medicatie verbetert de prognose en kwaliteit van leven en is voorbehouden aan PH expertise centrum

Literatuur Pulmonale Hypertensie:

1. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1940-6. Epub 2012/11/28.
2. Vonk MC, Broers BM, Heijdra YF, Ton E, Snijders R, van Dijk AP, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in the Netherlands An epidemiological study. *AnnRheumDis.* 2008.
3. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal.* 2009;30(20):2493-537.
4. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):284-91.
5. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis and Rheumatism.* 2003;48(2):516-22.
6. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1340-9. Epub 2013/05/21.
7. Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2013;22(130):515-25. Epub 2013/12/03.

8. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3194-201. Epub 2013/09/12.
9. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis research & therapy.* 2013;15(6):R193. Epub 2013/11/20.
10. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18. Epub 2013/08/30.
11. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D60-72. Epub 2013/12/21.
12. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34-41. Epub 2013/12/21.
13. Grunig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis research & therapy.* 2012;14(3):R148. Epub 2012/06/20.
14. Schachna L, Medsger TA, Jr., Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension¹. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3954-61.

3.9 Houdings- en bewegingsapparaat

3.9.1 Artritis

Inleiding

Gewrichtsklachten komen vaak voor bij patiënten met systemische sclerose en variëren van non-inflammatoire klachten tot ernstig erosieve artritis. Gewrichtsklachten kunnen een eerste uiting zijn van systemische sclerose en samen met Raynaud ontstaan of er aan voorafgaan. Gewrichtsklachten als eerste uiting wordt beschreven in 12-65% van de mensen. Er zijn nauwelijks goede studies naar het voorkomen van musculoskeletale problematiek en/of de behandeling ervan. In 2012 zijn 2 reviews verschenen over gewrichtsproblemen en artritis bij systemische sclerose (1;2). Gewrichtsklachten zijn een veelvoorkomend probleem en de percentages van gerapporteerd voorkomen variëren tussen de 36 en 97%. Artritis wordt beschreven bij 15-60% van de mensen. Het patroon is zeer variabel, zowel acuut als geleidelijk ontstaand, met oligoarticulaire of polyarticulaire verdeling, waarbij vaak de kleine handgewrichten, polsen en enkels het meest frequent zijn aangedaan. Bij 1-15% wordt er gesproken over overlap met reumatoïde artritis, waarbij dan anti-CCP-positiviteit als belangrijk criterium hierin gebruikt wordt. Reumafactoren worden beschreven bij tot 30% van de patiënten en wordt niet gezien als onderscheidend bij gewrichtsklachten. Radiologische afwijkingen als erosies worden beschreven bij 4-57% van de mensen en gewrichtsspleetversmalling bij 16-92%; hierbij is niet geheel helder wat toe te schrijven is aan degeneratieve veranderingen en wat het gevolg is van artritis.

Naast artritis komen andere klachten van het houdings- en bewegingsapparaat voor:

Tendon friction rubs (TFR): komen met name voor bij de vroege diffuse variant en worden geassocieerd met meer actieve ziekte en slechtere prognose (3). De gerapporteerde frequentie van voorkomen varieert tussen de 23-65%. Met name komen ze voor bij de knieën, polsen, vingers en enkels.

- Fibromyalgie: er zijn geen studies naar het voorkomen van FM bij systemische sclerose. Er zijn wel enkele rapportages over aanwezigheid van tenderpoints. Het vermoeden is dat er net als bij andere connective tissues diseases er frequent klachten passend bij fibromyalgie voorkomen.
- Bursitis: de frequentie van voorkomen is niet bekend. Met name bursae bij de trochanter en de elleboog lijken aangedaan.
- Carpaal tunnel syndroom: de frequentie van voorkomen is niet bekend
- Contracturen: contracturen kunnen ontstaan vanuit een gewrichtsprobleem, maar ook door peesproblemen of dermatogeen. Contracturen van de kleine handgewrichten zijn beschreven bij 22-85% van de mensen. Contracturen van de grote gewrichten worden vaker gezien bij de diffuse variant en vaak al vroeg in de ziekte (47-55%).

Diagnostiek

In de literatuur zijn geen richtlijnen voor de diagnostiek of follow-up van gewrichtsklachten bij systemische sclerose. Een goede anamnese, gericht op (inflammatoire) gewrichtsklachten, ten tijde van het stellen van diagnose en in de follow-up lijken aangewezen. Daarnaast is goed lichamenlijk onderzoek van belang waarbij gekeken wordt naar artritis en met name ook naar tendon frictions rubs.

Indien er sprake is van artritis, en met name polyartritis, zoals bij RA, is het verstandig om antistoffen, als reumafactor en anti-CCP, te bepalen, evenals het maken van (uitgangs-) röntgenfoto's van handen en voeten. Bij een overlap beeld met RA is monitoren als bij RA geadviseerd.

Therapie

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van artritis in het kader van systemische sclerose. In de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose wordt artritis niet besproken. Conform andere

vormen van artritis kan behandeling met NSAID overwogen worden; het is dan aanbevolen om protonpomp inhibitie toe te voegen.

Bij chronische en/of erosieve vormen van artritis moet DMARD behandeling overwogen worden, waarbij methotrexaat als eerste keus overwogen kan worden (level D). Scleroderma-experts geven voor de behandeling van artritis na methotrexaat de voorkeur aan prednison en hydroxychloroquine (4). Bij het gebruik van prednison lijkt een lage dosering aanbevolen, gezien de associatie tussen het gebruik van hoge doses prednison >15 mg en het ontstaan van renale crisis (5). Bij het gebruik van prednison bij systemische sclerose zijn de algemene maatregelen zoals beschreven in het hoofdstuk comorbiditeit van toepassing.

Er is een kleine case serie (n=18) die een gunstig effect beschrijft van etanercept op artritis bij 83% van de patiënten (47 % RF-positief, 25% anti-CCP-positief), die eerder en/of tegelijkertijd NSAID, methotrexaat en/of prednison en/of hydroxychloroquine gebruikten. Er waren geen duidelijke ongunstige effecten (6). Een andere kleine case-serie (n=10) laat verbetering zien bij alle patiënten (40% reumafactor positief, 0% anti-CCP) op TNF-blokkade (verschillende middelen); zij zagen echter bij 3 patiënten een maligniteit optreden (7). SSc-experts zien een rol voor TNF-blokkade in de behandeling van systemische sclerose geassocieerde artritis, maar dan m.n. vooralsnog in studie verband (8).

Een kleine case-serie (n=20) beschrijft gunstige effecten van tocilizumab en abatacept bij systemische sclerose geassocieerde artritis, die onvoldoende reageerde op DMARD; beide medicamenten worden beschreven als veilig.

Expert opinion: bij chronische en m.n. erosieve artritis, zeker als RF en/of anti-CCP positief zijn, behandelen volgens het algoritme van RA, inclusief inzet van biologicals.

Aanbevelingen

- Gewrichtsklachten/artritis kunnen een eerste uiting zijn van SSc
- Aandacht voor aanwezigheid van tendon friction rubs i.v.m associatie met actieve ziekte en slechte prognose.
- Gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek bij aanvang en in de follow-up zijn van belang .
- Indien sprake is van artritis: bepalen RF en anti-CCP en het maken van röntgenfoto's (ook in de follow-up)
- Behandeling: methotrexaat, plaquenil of lage dosering prednison; bij overlap met RA kan de richtlijn RA gevolgd worden

Literatuur artritis:

1. Avouac J, Clements PJ, Khanna D *et al.* Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1347-56.
2. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D *et al.* Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:801-14.
3. Dore A, Lucas M, Ivanco D *et al.* Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1385-9.
4. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42-55.
5. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-9.
6. Lam GK, Hummers LK, Woods A *et al.* Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007;34:1636-7.

7. Omair MA, Phumethum V, Johnson SR. Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S55-S59.
8. Distler JH, Jordan S, Airo P *et al.* Is there a role for TNFalpha antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S40-S45.

3.9.2 Myositis

Inleiding

Spierklachten variërend van spierpijn, en/of vermoeidheid tot invaliderende spierzwakte zijn beschreven met een prevalentie tussen de 16 tot 81%. Een review uit 2007 geeft een goed overzicht van wat er bekend is over myopathie bij SSc (1). Myopathie lijkt meer geassocieerd met de diffuse huidvariant. Ook is er een associatie met cardiomyopathie. Het voorkomen van myositis is geassocieerd met anti-PM/Scl antistoffen en anti-RNP antistoffen. Anticentromeer-antistoffen zijn negatief geassocieerd met myositis.

Het klinisch beeld is meestal mild met m.n. moeheid als klacht. Bij systematisch nakijken van de patiënt blijkt er vaak sprake van proximale spierzwakte in verschillende gradering. Stijging van het CK wordt gezien bij 38 % van de mensen met spierzwakte en bij 66% van de mensen met een biopsie bevestigde myopathie. De CK stijging is gewoonlijk mild (< 10x de normaalwaarde). EMG is vaak afwijkend en de afwijkingen zijn gelijk aan wat gezien wordt bij andere inflammatoire myopathiën. Het histologisch afwijkingen kunnen gelijk zijn aan die bij andere inflammatoire myopathiën en daarnaast worden endomysiale microangiopathie en/of interstitiële fibrose al dan niet gecombineerd met inflammatie gevonden. Met een spierbiopsie kan onderscheid gemaakt worden tussen inflammatoire en non-inflammatoire myopathie. Respons op immunosuppressieve therapie (glucocorticoiden) is beter indien er in het biopsie sprake is van (evidente) inflammatie (2).

Diagnostiek

Indien er anamnestic sprake is van vermoeidheid al/dan niet met spierzwakte bij metingen 0-5 puntsschaal is systematisch lichamelijk onderzoek van de spierkracht aangewezen. Bepalen van het CK behoort tot de standaard controle bij SSc. Een EMG kan overwogen worden. Bij vermoeden van ernstige myopathie (bij evidente klachten) kan een spierbiopsie overwogen worden om op geleide hiervan het al dan niet instellen op immunosuppressieve therapie te bepalen.

Therapie

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van myositis in het kader van systemische sclerose. In de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose wordt myositis niet besproken.

Expert-opinion: gezien het overwegend milde verloop van myositis bij systemische sclerose, is het advies bij klinisch manifeste myositis (dus niet bij alleen CK-stijging) te behandelen met een dosering van 0,5 mg/kg prednison en alleen bij onvoldoende respons en/of betrokkenheid van bulbair ademhalingspijpen is een hogere dosering geïndiceerd. Bij milde spierzwakte (MRC 5-) en licht verhoogd CK kan meestal volstaan worden met 10 mg prednison. Gebruik van prednison sparende middelen, als methotrexaat en azathioprine kan overwogen worden, waarbij de keuze kan afhangen van de aanwezigheid van andere systeembetrokkenheid (methotrexaat indien ook huid/artritis; azathioprine (of eventueel MMF) bij longbetrokkenheid)

Bij het gebruik van prednison bij systemische sclerose zijn de algemene maatregelen zoals beschreven onder het hoofdstuk comorbiditeit van toepassing.

Er werd geen significante verbetering gezien van refractaire myopathie op behandeling met abatacept (n=7) (3).

Aanbevelingen

- Bij aanvang van diagnose en daarna minimaal jaarlijks navraag naar spierzwakte (en vermoeidheid)
- Systematisch lichamelijke onderzoek van de spiergroepen is aangewezen indien er klachten zijn
- Bij stellen diagnose en jaarlijks in de follow-up het bepalen van CK
- Bij verdenking op ernstige myopathie kan een spierbiopsie van een aangedane spier overwogen worden
- Behandeling kan vaak plaatsvinden met lage dosering glucocorticoiden (hoge dosis kunnen noodzakelijk zijn bij evidente inflammatoire myopathie)

Literatuur Myositis

1. Ranque B, Authier FJ, Berezne A *et al.* Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:268-82.
2. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V *et al.* A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1474-7.
3. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M *et al.* Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1217-20.

3.10 Gastrointestinale manifestaties

Inleiding

Gastro-intestinale (GI) complicaties zijn de meest frequent voorkomende interne manifestaties van systemische sclerose (SSc) en kunnen voorkomen in het gehele maagdarmkanaal. Een studie in een tertiair verwijzingscentrum in London liet zien dat 94% van de patiënten klachten van de bovenste maagdarmkanaal rapporteerde, 79% van de onderste maagdarmkanaal, 3% rapporteerde geen symptomen en 10% rapporteerde dagelijkse symptomen(1). GI complicaties komen ongeveer in gelijke mate voor bij diffuse en gelimiteerde cutane SSc en zijn in een klein percentage (tot 10%) de eerste manifestatie. GI-betrokkenheid is in 20-50% van de patiënten asymptomatisch (2). In 8% van de patiënten is de GI-betrokkenheid ernstig, met een mortaliteit na 9 jaar van 85% (3).

Het pathofysiologisch proces is nog niet volledig opgehelderd. Verschillende processen spelen hierin een rol, waarbij gedacht wordt dat neurogene dysfunctie, geïnduceerd door vasculopathie en/of collageendepositie en/of auto-immuun gemedieerd, leidt tot gladde spier-dysfunctie en eventueel spieratrofie, gecombineerd met fibrose (echter de mate van fibrose die gevonden wordt is zeer variabel en soms gering) (4).

Malnutritie is een relatief vaak voorkomend probleem bij patiënten met systemische sclerose (28% heeft medium tot hoog risico) en is geassocieerd met verhoogde mortaliteit; door meer aandacht en verbeterde voedingstechnieken is dit de laatste jaren afgenomen (5). Malnutritie is geassocieerd met meer GI klachten, vroege ziekte, m.n. diffuse ziekte en met malabsorptie. Klachten van diverse onderdelen van het maagdarmkanaal kunnen bijdragen aan malnutritie. De 'Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)' is een gevalideerde screeningstool voor malnutritie onafhankelijk van de onderliggende ziekte. Een hoge MUST-score is geassocieerd met verhoogd risico op mortaliteit, zeker in combinatie met actieve ziekte (6). Zie voor MUST: www.bapen.org.uk

Kliniek

Hieronder volgt een beknopt overzicht van de meest voorkomende GI complicaties.

Oropharynx:

Oropharyngeale dysphagie en verminderde coördinatie komt voor bij ca. 25 % van de patiënten. Dit wordt veroorzaakt door:

- verminderde mondopening door periorale fibrose
- dunner worden van mucosa van mond, zachte palatum en larynx
- Sicca.

De beperking van de mondopening kan door articulaire, musculaire en ook cutane betrokkenheid worden bepaald. De mondopening kan bij het merendeel van de mensen worden gemeten door bepalen de maximale afstand tussen de bovenste en onderste tandenrij uitgedrukt in millimeters. Indien de huid de beperkende factor is, geldt echter de afstand tussen boven en onderlip.

Een niet-gecontroleerde studie toonde bij 10 SSc patiënten met ernstige microstomie in 18 weken tijd een verbetering van mondopening tot 12 mm na dagelijkse rekoefening van twee maal dagelijks 15 minuten (7). Meting van de mondopening bij baseline en op indicatie bij follow-up kan een indicatie voor rekoefening opleveren, en eventueel een indicatie voor een therapie.



Oesofagus:

Slokdarmbetrokkenheid komt voor bij 70-90% van de patiënten, waarbij een deel hiervan asymptomatisch is. Gastro-oesofageale reflux (GER) met oesofagitis en dysmotiliteit van het onderste 2/3 deel van de slokdarm, inclusief verlaagde onderste sfincter druk, komen het meest frequent voor. Symptomatologie ontstaat door oesofagitis (maar een deel is asymptomatisch!), stricturen en passageklachten. Deze GER geeft een verhoogd risico op Barrett oesofagus en daarmee op het ontstaan van slokdarmkanker. Dit risico lijkt niet groter dan in andere patiënten met reflux (8;9).

GER is geïdentificeerd als een risicofactor voor het ontwikkelen van interstitiële longziekte centrilobulaire fibrose is een histologisch patroon (anders dan de NSIP of UIP) dat geassocieerd lijkt met GER en ook beschreven is in patiënten met NSIP. Gedacht wordt dat GER een onderliggende NSIP verergerd (10).

Maag:

De meest voorkomende manifestatie van de maag is vertraagde maagontleding. Dit kan bijdragen aan de gastro-oesofageale reflux. Tevens leidt het tot klachten van snel vol gevoel, boeren en misselijkheid, waarbij dit in ernstiger gevallen kan leiden tot braken en ondervoeding door verminderde intake.

Teleangiectasieën in de maag kunnen leiden tot (occult) bloedverlies en ijzergebrek.

Gastric Antral Vascular Ectasy (GAVE) ook wel bekend als watermeloenmaag kan eveneens lijden tot ijzerebreksanaemie door (meestal) occult bloedverlies. De prevalentie van GAVE is ca. 5,6% en komt vaker voor bij vroege diffuse cutane SSc en late-onset gelimiteerde cutane SSc met positieve anticentromeerantistoffen.

Dunne darm:

Dunne darm betrokkenheid wordt beschreven bij 20-60% van de patiënten met systemische sclerose en wordt overwegend veroorzaakt door verminderde motiliteit. Deze verminderde motiliteit leidt tot dunne darmuitzetting en stase van de darminhoud. Buikpijn en opgezet gevoel zijn de meest voorkomende klachten hierbij. Door de stase kan bacteriële overgroei optreden en dit kan leiden tot malabsorptie.

Minder frequent voorkomende problemen zijn intestinale pseudo-obstructie, pneumatosis cystoides intestinalis, dunne darm volvolus en bloeding van teleangiectasieën.

Dikke darm:

Motiliteitsstoornissen kunnen leiden tot obstipatie. Obstipatie en/of een dunner wordende spierlaag kunnen leiden tot diverticulosis. Zeldzaam is pseudo-obstructie in het colon.

Anorectum:

Het anorectum is aangedaan bij 50-70% van de patiënten met systemische sclerose, waarbij ruim 20% fecale incontinentie ontwikkelt. Deze fecale incontinentie is het gevolg van atrofie van de interne anale sfincter, waarschijnlijk secundair aan neurale dysfunctie (1). Bij verdenking anorectale betrokkenheid met gastro-intestinaal bloedverlies bij SSc dienen ook de overige oorzaken naast SSc overwogen te worden.

Diagnostiek

Gastro-intestinaal functie onderzoek:

Er zijn geen argumenten voor routinematig uitvoeren van gastroscopie, coloscopie, manometrie of een slikfoto.. Op indicatie is een gastroscopie geïndiceerd bv. bij verdenking op een watermeloenmaag of bij ernstige slikstoornissen ter uitsluiting van een strictuur of oesofaguscarcinoom. Onderzoek naar malabsorptie en bacteriële overgroei gebeurt eventueel in overleg met maag-darm lever arts.

Therapie

Pyrosis

Er zijn geen RCT verricht naar de behandeling van pyrosis of reflux met protonpompinhibitoren (PPI) bij systemische sclerose. Een kleine RCT (n= 18) beschrijft een gunstig effect van ranitidine op zuurbranden en bij endoscopie op mucosale ontsteking in de slokdarm (11).

Een andere RCT (n=15) laat een gunstig effect zien van cimetidine (4x 500 mg) op klachten en endoscopisch beeld van de slokdarmmucosa, terwijl antacida een minder gunstig effect op klachten had en geen effect op het endoscopisch beeld (12).

Een kleine studie met metoclopramide laat een gunstig effect zien op de druk van de onderste slokdarmsfincter, zowel bij vroege (n=21) als bij late SSc (n=6), en gesuggereerd wordt dat het daarmee een gunstig effect kan hebben op zuurbranden (13).

In de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose wordt behandeling met PPI geadviseerd bij oesophageale reflux, bij ulcera van de slokdarm en bij stenosen/stricturen van de oesophagus(14). Het advies is deze te gebruiken in de dosis zoals aanbevolen bij reflux: ten minste 40 mg. Een kleine studie (n=25) met lange follow up (5 jaar) waarin 20-80 mg omeprazol werd gebruikt, laat zien dat lang niet bij iedereen de reflux oesofagitis verdwijnt ondanks duidelijke vermindering van klachten en dosisaanpassingen (15).

Indien PPI niet voldoende is of niet verdragen wordt kan behandeling met H2-antagonisten en/of toevoegen van metoclopramide overwogen worden.

Motiliteitsproblemen

In de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose worden motiliteitsproblemen van het maagdarmkanaal gezamenlijk kort besproken. In dit zorgpad is ervoor gekozen motiliteitsproblemen per onderdeel te bespreken.

Slokdarm

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van motiliteitsproblemen van de slokdarm in het kader van systemische sclerose. Een kleine studie (n=12) laat zien dat cisapride zowel de druk van de onderste slokdarmsfincter als de amplitude van de peristaltische golf in de slokdarm verhoogt, echter dit wordt niet gecorreleerd aan een klinisch effect en evenmin wordt gekeken naar het effect op langere termijn (16).

Wang laat bij 12 patiënten zien dat cisapride geen effect heeft op slokdarmpassage (17).

Het gebruik van lanzoprazol heeft geen effect op slokdarmmotiliteit (18). Een oude studie uit 1985 laat bij 12 patiënten zien dat nifedipine de druk in de onderste slokdarmsfincter verlaagt; het zou daarmee ongunstig kunnen zijn voor reflux (19).

Maag

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van motiliteitsproblemen van de maag in het kader van systemische sclerose. Enkele kleine studies laten een gunstig effect van cisapride zien op maagontlediging (20;21). Van zowel metoclopramide als erythromycine is beschreven dat het de maagontlediging kan bevorderen.

Dunne darm

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van motiliteitsproblemen van de dunne darm in het kader van systemische sclerose. Gebruikelijke therapeutische opties zijn cisapride, metoclopramide, domperidon

en erythromycine. Een kleine studie (n=7) laat een gunstig effect zien van octeotride op dunne darm motiliteitsproblemen, ongevoelig voor de gebruikelijke therapie.

Indien er sprake is van bacteriële overgroei wordt in de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose behandeling met roterend antibiotica, zoals gebruikelijk bij de MDL geadviseerd (14).

Dikke darm

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van motiliteitsproblemen van de dikke darm in het kader van systemische sclerose. Algemene maatregelen en middelen zoals gebruikelijk bij obstipatie zijn aangewezen (vezelrijk dieet, voldoende drinken en laxeer middelen). Een kleine studie (n=16) laat een gunstig effect van cisapride zien op colon passage, er wordt geen klinisch effect vermeld (22).

GAVE (gastric antral vascular ectasia) of watermeloen maag

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van GAVE in het kader van systemische sclerose. In de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose wordt GAVE niet besproken. In overleg met de maag-darm-lever arts is symptomatische behandeling met lasercoagulatie met behulp van een argon-laser te overwegen bij relevante Hb-dalingen. Daarnaast is ijzersuppletie (oraal of eventueel intraveneus) te overwegen.

Malabsorptie

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van malabsorptie in het kader van systemische sclerose. In de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose wordt malabsorptie niet besproken.

Bij gewichtsverlies ten gevolge van gastro-intestinale betrokkenheid bij systemische sclerose is het aanbevolen om de calorie-intake te optimaliseren met behulp van een diëtist (evt. bijvoeding). Hierbij dient gelet te worden op eventuele deficiënties en deze dienen gesuppleerd te worden. Bij een gewichtsverlies van meer dan 10 % ondanks geoptimaliseerde calorie intake en/of bij voedingsproblemen kan er een indicatie bestaan voor enterale of parenterale voeding. Bij ernstige slokdarmmotiliteitsstoornissen kan een PEG geïndiceerd zijn, bij maagontledigingsstoornissen dient soms gekozen te worden voor een PEG met jejunostomie; totaal parenterale voeding (TPV) is geïndiceerd indien enterale voeding niet tot het gewenste resultaat leidt.

Fecale incontinentie

Er zijn geen RCT's verricht naar de behandeling van fecale incontinentie in het kader van systemische sclerose. In de EULAR aanbevelingen voor de behandeling van systemische sclerose wordt fecale incontinentie niet besproken. Dietaire en medicamenteuze maatregelen bij (onderliggende) diarree of obstipatie zijn aangewezen. En kleine studie (n=5) laat een gunstig effect zien van sacrale zenuwstimulatie (23).

Aanbevelingen Gastro-intestinale betrokkenheid

Diagnostiek: alleen op indicatie (mn. bij 'ernstige' passageklachten en ijzergebreksanaemie)

Therapie

Reflux

- Het wordt aanbevolen zuurremming vroegtijdig te starten in de vorm van PPI in adequaat hoge doses en bij onvoldoende effect van PPI, H2-antagonisten en/of prokinetica toe te voegen

Dysmotiliteit

- Het wordt aanbevolen bij motiliteitsstoornissen van maag en darm prokinetica voor te schrijven en laagdrempelig te overleggen met de MDL arts

Malabsorptie

- Het wordt aanbevolen om bij malabsorptie t.g.v. bacteriële overgroei roterend antibiotica voor te schrijven (i.o.m. MDL-arts)

- Het wordt aanbevolen om bij malabsorptie gewichtsverlies en deficiënties te monitoren en bijvoeding laagdrempelig te starten
- Het wordt aanbevolen om bij gewichtsverlies van > 10 % enterale (z.n. via PEG-sonde) of indien geïndiceerd parenterale voeding te starten

Literatuur Gastro-intestinale betrokkenheid:

1. Thoua NM, Bunce C, Brough G *et al.* Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1770-5.
2. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:22-9.
3. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:2437-44.
4. Sjogren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:569-75.
5. Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT *et al.* Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1747-56.
6. Cereda E, Codullo V, Klersy C *et al.* Disease-related nutritional risk and mortality in systemic sclerosis. *Clin Nutr* 2014;33:558-61.
7. Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clin Oral Investig* 2003;7:175-8.
8. Wipff J, Allanore Y, Soussi F *et al.* Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2882-8.
9. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M *et al.* Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1440-4.
10. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL *et al.* Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:241-9.
11. Hendel L, Aggestrup S, Stentoft P. Long-term ranitidine in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:799-805.
12. Petrokubi RJ, Jeffries GH. Cimetidine versus antacid in scleroderma with reflux esophagitis. A randomized double-blind controlled study. *Gastroenterology* 1979;77:691-5.
13. Mercado U, Arroyo de AR, Avendano L *et al.* Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:685-8.
14. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42-55.
15. Hendel L, Hage E, Hendel J *et al.* Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:565-77.
16. Wehrmann T, Caspary WF. [Effect of cisapride on esophageal motility in healthy probands and patients with progressive systemic scleroderma]. *Klin Wochenschr* 1990;68:602-7.
17. Wang SJ, Lan JL, Lan JL *et al.* Effects of cisapride on colonic transit in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2002;21:271-4.
18. Pakozdi A, Wilson H, Black CM *et al.* Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:5-8.
19. Kahan A, Bour B, Couturier D *et al.* Nifedipine and esophageal dysfunction in progressive systemic sclerosis. A controlled manometric study. *Arthritis Rheum* 1985;28:490-5.
20. Horowitz M, Maddern GJ, Maddox A *et al.* Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987;93:311-5.
21. Linke R, Meier M, Muenzing W *et al.* Prokinetic therapy: what can be measured by gastric scintigraphy? *Nucl Med Commun* 2005;26:527-33.
22. Wang SJ, Lan JL, Lan JL, *et al.* Effects of cisapride on colonic transit in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2002;21:271-4.
22. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ *et al.* Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut* 2002;51:881-3.

3.11 Overig

Sicca en seksuele disfunctie

Daarnaast is er aandacht voor de aanwezigheid van orale en oculaire sicca klachten, maar ook seksuele disfunctie zowel bij vrouwen (vaginale droogte, impotentie, libidoverlies) als bij mannen (impotentie, erectiele disfunctie). Zonodig wordt verwezen naar uroloog, gynaecoloog of seksuoloog.

4. Snel progressieve systemische sclerose

Inleiding

Een patient heeft een snel progressieve systemische sclerose als er sprake is van een mRSS > 15 bij presentatie, een snelle huidprogressie (dwz een stijging van >10 punten ten opzichte van baseline binnen een periode van een jaar), nieuw ontstane tendon friction rubs, gewichtsverlies van > 10% van het lichaamsgewicht in een jaar en eventueel een verhoogde BSE >25 en een anemie. Bij deze patiënten wordt overleg met en verwijzing naar een expertise centrum ten zeerste aanbevolen. Daarbij hebben patiënten met een diffuus cutane SSc of patiënten met een mRSS >15 en/of positieve anti-Scl70 antistoffen een verhoogd risico om ILD te ontwikkelen, en dient de diagnostiek hiernaar volgens de aanbevelingen beschreven bij interstitiele longziekten te worden verricht. Ook bij deze patiënten wordt verwijzing naar een expertise centrum ten zeerste aanbevolen.

Patiënten met een snel progressieve systemische sclerose hebben een sterk afgenomen levensverwachting en een verhoogd risico op het ontstaan van levensbedreigende complicaties van SSc zoals scleroderma renale crise, longfibrose, myocarditis en myocardi-fibrose en ernstige huidcomplicaties die aanleiding kunnen geven tot amputatie en sepsis. De 5-jaars overleving van deze patiëntengroep is slechts 50-60%(1-3). (3)

Diagnostiek

Zie hiervoor de betreffende hoofdstukken: huidbetrokkenheid, longbetrokkenheid en gastro-intestinale betrokkenheid.

Therapie

Cyclofosfamide (CYC)

Hoewel de lange termijn resultaten van CYC op al langer bestaande longfibrose in de verschillende studies teleurstellend zijn, lijkt het effect op snel progressieve SSc wel hoopgevend, hoewel er geen goed gerandomiseerde trial is verricht. De voorkeur wordt gegeven aan intraveneuze pulse therapie in verband met het lagere risico op secundaire maligniteiten(4-6).

Autologe perifere stamceltransplantatie (ASCT)

Doel van deze behandeling is ablatie van het adaptieve immuunsysteem en herstel van immuunregulatie door escalatie van de immuunsuppressie. De mortaliteit door de behandeling in een streng geselecteerde patiëntengroep was 10 %. Daartegenover staat dat stamceltransplantatie langdurige remissies kan induceren, met een snelle en sterke verbetering van de mRSS en milde verbetering van de longfunctie en stabilisatie van de hart- en nierfunctie (7). De resultaten van de prospectieve, gerandomiseerde fase-III-trial: de ASTIS studie, waarbij 156 patiënten met een vroege diffuus cutane systemische sclerose met betrokkenheid van hart, longen of nieren gerandomiseerd werden tussen 12 maal een maandelijkse cyclofosfamide pulse en autologe perifere stamceltransplantatie heeft aangetoond dat er een verbeterde event-free survival is na stamceltransplantatie, echter ten kosten van een verhoogde mortaliteit in het eerste jaar(8).

Mycofenolaat mofetil (MMF)

Tot nu toe zijn er een aantal kleinere en deels ook retrospectieve studies verschenen waarin er mogelijk een positief effect wordt gevonden van MMF bij behandeling van patiënten met een snel progressieve SSc, waarbij er al na drie maanden een daling van de mRSS wordt gevonden. Grote, gerandomiseerde studies worden momenteel uitgevoerd(9, 10).

Methotrexaat (MTX)

Hoewel MTX een bewezen positief effect heeft op de huidscore en het algemeen welbevinden, is er onvoldoende bewijs voor verbetering van de overleving in deze patiënten categorie(11, 12).

Azathioprine (AZA)

Het effect van AZA als monotherapie in snel progressieve SSc is tot nu toe onvoldoende onderzocht (13).

Aanbevelingen

- Bij snel progressieve systemische sclerose wordt overleg met en verwijzing naar een expertise centrum aanbevolen.
- De behandeling van eerste keus is Cyclofosfamide pulse therapie, bij falen of bijwerkingen kan MMF overwogen worden.
- Autologe perifere stamceltransplantatie is bij goed geselecteerde patiënten een behandeloptie, maar gaat gepaard met een treatment related mortality van 10% en wordt in maar in enkele centra in Nederland uitgevoerd..

Literatuur snel progressieve SSc:

1. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma - Development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42(12):2660-5.
2. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Medicine*. 2005;118(1):2-10.
3. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42(1):71-5.
4. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(25):2655-66.
5. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *AmJRespirCrit Care Med*. 2007;176(10):1026-34.
6. Tehlirian CV, Hummers LK, White B, Brodsky RA, Wigley FM. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(6):775-81.
7. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *AnnRheumDis*. 2007.
8. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marajovic Z. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(24):2490-8.
9. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):442-5. Epub 2006/08/11.
10. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1104-7. Epub 2011/03/08.
11. VandenHoogen FHJ, Boerbooms AMT, Swaak AJG, Rasker JJ, Vanlier HJJ, Vandeputte LBA. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: A 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *British Journal of Rheumatology*. 1996;35(4):364-72.
12. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(6):1351-8.
13. Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, Assassi S, Gordon JK, Hant FN, et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):166-71. Epub 2013/08/16.

5. Comorbiditeit

Cardiovasculaire morbiditeit komt vaker voor bij systemische sclerose. In hoeverre bij systemische sclerose de vasculaire afwijkingen het gevolg zijn van micro- en/of macrovasculair lijden, in het bijzonder atherosclerose, is voorsnog onduidelijk. Er zijn op dit moment nog onvoldoende onderzoeksgegevens om standaard screening voor atherosclerotische risicofactoren aan te bevelen. Voorsnog kunnen de algemene maatregelen aangehouden worden ten aanzien van behandeling van hypertensie, adipositas, diabetes mellitus, roken en dyslipidemie.

Osteoporose komt bij patiënten met systemische sclerose vaker voor dan in de algemene populatie. Het percentage patiënten met lage botdichtheid varieert tussen 27 en 53% en osteoporose tussen 3 en 51% (1). Het percentage fracturen varieert tussen de 0 en 38%. Studies naar risicofactoren voor lage BMD c.q. osteoporosis laten tegenstrijdige resultaten zien, zowel ten aanzien van traditionele risicofactoren voor lage BMD alsook ten aanzien van ziektespecifieke risicofactoren. Ziektespecifieke risicofactoren die genoemd worden zijn de aanwezigheid van diffuus cutane SSc, calcinosis en orgaanbetrokkenheid. Er wordt frequent een lage Vitamine D spiegel gevonden bij patiënten met SSc. De relatie met lage BMD is nog onduidelijk (2). Er is wel een relatie beschreven tussen verlaagd vitamine D met osteoporotische fracturen in een groep van patiënten met SSc (3). Bovenstaande geeft aan dat overwogen moet worden om de vitamine D spiegel te bepalen bij patiënten met SSc en te suppleren bij deficiënties en/ of aanwijzingen voor malabsorbtie, danwel osteopenie/ osteoporose. Tevens dient botdichtheidsmeting te worden overwogen en osteoporose conform de landelijke richtlijn te worden behandeld. Hierbij moet men gezien de frequente gastro-intestinale motiliteitsstoornissen bedacht zijn op complicaties bij orale bisfosfonaten.

Algemene maatregelen bij gebruik van corticosteroiden;

Bij het gebruik van corticosteroiden dienen preventieve maatregelen ter voorkoming van osteoporose conform de landelijke richtlijnen in acht te worden genomen (4).

Tevens dient regelmatig bloeddrukmeting plaats te vinden; enerzijds vanwege het potentiële risico op renale crisis bij het gebruik van corticosteroiden, met name de snel progressieve SSc patiënten, maar ook in verband met het verhoogd risico op cardiovasculair lijden. De behandeling van hypertensie wordt hier niet verder besproken, maar in algemene termen is het gebruik van betablokkers relatief gecontraïndiceerd vanwege het risico op toename van het fenomeen van Raynaud.

In het algemeen is het risico op hyperglycaemie hoger toe naarmate de dosis corticosteroiden hoger is, en neemt het risico toe op hogere leeftijd en bij een hogere cumulatieve dosis corticosteroiden. Het verdient aanbeveling de bloedglucose met enige regelmaat te controleren (5).

Gezien het hoge percentage gastro-intestinale betrokkenheid in deze patiëntengroep worden laagdrempelig adequate doses protompomptinhibitie geadviseerd.

Literatuur comorbiditeit:

1. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR; Low bone density in systemic sclerosis, a systematic review. *J Rheumatology* 2013; 40: 1881-90.
2. Rios-Fernandez R et al. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin Exp Rheumatology* 2012; 30: 905-11.
3. Avouac J, Koumakis E, Toth E, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1871-8.
4. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening (2011); www.kwaliteitskoepel.nl/.../osteoporose.
5. Kwon S. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013; 345: 274-277

6. Verwijs- en overleg criteria regionaal SSc centrum en expertise SSc centrum:

In het kader van de zorg voor patiënten met (een verdenking) op systemische sclerose en vervolgens eventueel optredende complicaties is voor aanvullende diagnostiek en/of therapiebeslissingen c.q. initiatie van therapie overleg en/of verwijzing naar een regionaal SSc centrum of expertise SSc centrum te overwegen danwel aan te bevelen (keuze is open, tenzij expliciet anders aangegeven).

	Te overwegen om naar regional centrum of expertise centrum te verwijzen	Aan te bevelen om naar regionaal centrum of expertise centrum te verwijzen
Diagnose	ter bevestiging diagnose	Diffuus cutane SSc Limited cutane SSc met : - mRSS >15 - Progressie mRSS > 10 binnen periode van 12 maanden - Tendon Friction Rubs
Twijfel diagnose ¹	x	
Verdenking interstitiële longafwijkingen: Significante afwijkingen HRCT-scan +/- gestoorde longfunctie OF progressie longfunctie stoornissen ²		x in expertise centrum
Verdenking pulmonale hypertensie ³		x in PH centrum
Verdenking cardiale betrokkenheid ⁴		x in expertise centrum
Aanwezigheid van GAVE/ watermeloenmaag en indicatie voor argontherapie	x	
Stenose oesofagus	x	
Snel progressieve huidafwijkingen ⁵		x in expertise centrum
(verdenking) renale crise	x	x, als bij initiële therapie niet binnen 48 uur verbetering, in expertisecentrum
Ileus	x	
Onbedoeld gewichtsverlies >5kg of >10%		x in expertise centrum
Ernstige (slechte genezende c.q. recidiverende) digitale ulcera	x	x
Verdenking botinfectie en mogelijke indicatie amputatie (voor plastische handchirurgie)	x	
(verdenking) myositis	Ja indien geen reactie op 15 mg prednison	
Uitgebreide therapie resistente calcinosis	x	

- ¹. gedefinieerd als: Geen huidafwijkingen maar wel:
 1. Raynaud en antistoffen OF
 2. Raynaud en afwijkende of atypische afwijkende capillairmicroscopie OF
 3. Raynaud en reflux/ pyrosis/passageklachten/ slokdarmmotiliteitstoornissen bij manometrie
 4. Raynaud en Interstitiele Longziekte (ILD)
- ². gedefinieerd conform paragraaf diagnostiek
- ³. gedefinieerd conform de paragraaf pulmonale hypertensie
- ⁴. gedefinieerd als tenminste een van de volgende
 - Symptomatische pericarditis
 - Verhoogd CK-MB of troponines zonder aanwijzingen voor myocardinfarct, ventriculaire ritmestoornissen of geleidingsstoornissen
- ⁵. gedefinieerd als: Progressie mRSS > 10 binnen periode van maximaal 12 maanden

Basis zorg:

Elk ziekenhuis

Regionaal SSc Centrum:

De behandeling van patiënten met systemische sclerose is opgezet volgens het shared care systeem: daar waar mogelijk patiënten in hun eigen omgeving de gehele zorg, daar waar nodig is de zorg samen met een regionaal centrum of expertisecentrum delen. Als voorbeeld kan gelden: Waarbij initiatie en instellen van de behandeling voor PAH in één van de 8 aangewezen PAH centra dient te geschieden, maar monitoring ook via andere centra kan plaatsvinden (in overleg met het centrum waar de initiële behandeling is gestart).

Om als regionaal SSc centrum aangemerkt te worden zijn minimaal de volgende criteria noodzakelijk:

1. Ervaring in besluitvorming diagnostiek/ therapie van orgaancomplicaties zoals boven beschreven
2. Ervaring in toedienen en monitoren van cyclofosfamide en PAH medicatie
3. Scholing gevolgd in en ervaring met Capillairmicroscopie
4. Scholing gevolgd in en ervaring met mRSS
5. Aantoonbare bij/nascholing op gebied van systemische sclerose (bijv. congressen met specifiek thema systemische sclerose, actieve deelname aan landelijke werkgroep SSc)
6. In centrum 80 patiënten met SSc
7. Gestructureerd overleg met landelijk/ EU expertisecentrum
8. Multidisciplinair overleg aanwezig (tenminste reumatoloog, longarts, cardioloog); de aanwezigheid van PH experts is niet noodzakelijkerwijs nodig om een regionaal SSc centrum te zijn, wel moet elk ziekenhuis een samenwerkingsverband hebben met een PH centrum.

Expertise SSc Centrum (= landelijk / EU expertise centrum):

1. alle criteria van referral centrum
2. erkend door NFU als landelijk/ EU expertise centrum Systemische sclerose (criteria hiervoor worden door NFU samengesteld)
3. zie 2 en/of initiator wetenschappelijk onderzoek
4. complexe zorg en (experimentele) behandeling