

Samenvatting

Erfelijke bindweefselaandoeningen (EBA) zijn pathologische aandoeningen die de structuur, functie of regulatie van bindweefsel aantasten. Er zijn meerdere orgaansystemen betrokken, waaronder cardiovasculaire, musculoskeletale en cutane systemen. De veel voorkomende EBA's, waaronder Marfan Syndrome (MFS), Loeys-Dietz Syndrome (LDS) en Ehlers-Danlos syndromen (EDS), hebben overeenkomstige kenmerken. Gezondheidsproblemen bij jongeren met een EBA zijn complex. Jongeren met een EBA ervaren vaak pijn, vermoeidheid, beperkingen in fysieke activiteiten, verminderde fysieke fitheid, participatieproblemen en een verminderde kwaliteit van leven. Dit proefschrift heeft als doel de gevolgen van een EBA op het alledaagse leven in kaart te brengen en om een interventie te ontwikkelen gericht op het verbeteren van de fysieke fitheid voor jongeren met een EBA.

Hoofdstuk 1 biedt een overzicht van de huidige literatuur over jongeren met een EBA, waarbij wordt ingegaan op klinische kenmerken, de ziektelast en de effecten op het dagelijks leven. Daarnaast wordt de organisatie van de (inter)nationale zorg voor jongeren met een EBA beschreven.

Het International Classification of Functioning, Disability, and Health: Children and Youth-versie (ICF-CY) model wordt gebruikt om de huidige kennis van de gevolgen van EBA's te structureren en hun invloed op lichaamsfunctie/structuur, activiteiten, participatie, persoonlijke factoren en omgevingsfactoren in kaart te brengen.

Binnen lichaamsfuncties en -structuren zijn chronische pijn, vermoeidheid en niet-specifieke somatische klachten belangrijke ervaren problemen die het dagelijkse functioneren van deze jongeren beïnvloeden. Er is echter beperkt kwantitatief onderzoek gedaan naar de mate van pijn, vermoeidheid en niet-specifieke somatische klachten (zoals hoofdpijn, buikpijn en duizeligheid) op het dagelijks functioneren bij jongeren met een EBA.

Kinderen met een EBA hebben problemen met activiteiten zoals staan, lopen en traplopen en dit vormt belangrijke obstakels voor het deelnemen aan sport- en vrijetijdsactiviteiten. Over het algemeen worden fysieke activiteiten en fysieke fitheid beschouwd als fundamentele factoren voor de gezondheid van jongeren, vooral bij jongeren met chronische aandoeningen. Echter, kwantitatief onderzoek naar de beperkingen van fysieke activiteiten en de mate van fysieke fitheid is nog niet eerder uitgevoerd. Daarnaast zijn gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (GkvL) en mentale gezondheid cruciale aspecten die gerelateerd zijn aan het fysiek functioneren in het algemeen, maar er is beperkt onderzoek gedaan naar deze aspecten bij jongeren met een EBA. Nadelige gevolgen ontstaan door de wisselwerking tussen gezondheidscondities en contextuele factoren, wat het belang benadrukt om het functioneren van jongeren met een EBA beter te begrijpen.

In Nederland werken paramedische zorgverleners, waaronder kinderfysiotherapeuten en ergotherapeuten, samen om te voldoen aan de specifieke vragen en behoeften van jongeren met een EBA. Expertisecentra in Nederlandse Universitair Medische Centra coördineren de klinische zorg op basis van richtlijnen voor het Marfan-syndroom en gerelateerde aandoeningen. Het Netwerk Marfan en Aanverwante Aandoeningen vertegenwoordigt deze expertisecentra en werkt samen met patiëntenverenigingen. In Europa maken deze expertisecentra deel uit van Europese referentienetwerken (ERN's), zoals ERN Skin, VASCERN en ReCONNET. Internationale patiëntenverenigingen, zoals de Ehlers-Danlos Society en de Marfan Foundation, pleiten wereldwijd voor het ondersteunen en begeleiden van personen met een EBA.

DEEL 1: Lichamelijk functioneren, activiteiten, participatie en contextfactoren bij jongeren met erfelijke bindweefselaandoeningen

Hoofdstuk 2 rapporteert de effecten van een EBA op de GkvL en de mentale gezondheid bij jongeren. Deze multicenter observationele studie beoordeelde de GkvL en mentale gezondheid van 126 jongeren (leeftijd 4–18 jaar) met EBA's, waaronder MFS (n=74), LDS (n=8), EDS (n=15) en hypermobile EDS (hEDS) (n=29). Zowel de GkvL als de mentale gezondheid werden geëvalueerd door middel van de Child Health Questionnaire ouder- en kindformulier, en de door ouders gerapporteerde Strengths and Difficulties Questionnaire.

De resultaten toonden een significant verminderde GkvL op zowel fysiek als psychosociaal gebied voor de EBA-groep in vergelijking met de referentiegroep. Mentale gezondheidsproblemen werden ook gerapporteerd. Hoewel zowel de MFS- als hEDS-subgroepen een verminderde GkvL meldden, rapporteerde alleen de hEDS-subgroep een afname in mentale gezondheid. Jongeren met hEDS rapporteerden meer problemen met GkvL en mentale gezondheid dan de andere subgroepen.

Hoofdstuk 3 inventariseert de vermoeidheid, pijn, beperkingen en algemene gezondheid bij jongeren met een EBA. Aan deze studie deden 107 deelnemers tussen 4 en 18 jaar met MFS (n=62), LDS (n=7), EDS (n=9) en hEDS (n=29) mee. De assessment bevatte de Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) vermoeidheidsvragenlijst, PROMIS vermoeidheid zelfrapportage door het kind, pijn en algemene gezondheid middels de Visuele analoge schaal (VAS), en de Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ-30). De totale EBA-groep rapporteerde significant meer vermoeidheid en pijn, lagere algemene gezondheid en meer functionele beperkingen in vergelijking met referentiewaarden. Ook rapporteerden de EBA-subgroepen significant meer pijn, beperkingen in activiteiten en verminderde algemene gezondheid in vergelijking met referentiewaarden. De meest ongunstige uitkomsten werden gemeld in de hEDS-groep en de gunstigste uitkomsten in de MFS-groep. Beperkingen vertoonden significante verbanden met vermoeidheid, pijn en algemene gezondheid.

Hoofdstuk 4 beschrijft niet-specifieke somatische symptomen, pijn, catastroferen en de associatie met functionele beperkingen bij jongeren met een EBA. Deze observationele multicenterstudie includeerde 127 deelnemers in de leeftijd van 4–18 jaar, met MFS (n=75), LDS (n=8), EDS (n=15) en hEDS (n=29). De Children's Somatization Inventory Child of Parent Proxy, VAS, SUPERKIDZ lichaamsdiagram, Pain Catastrophizing Scale Child of Parent Proxy en CHAQ-30 werden gebruikt voor het inventariseren van somatische klachten, pijnintensiteit, pijnoppervlakte, de mate van pijn catastroferen en functionele beperkingen. Pijn kwam voor bij 59% van de jongeren van 8 jaar of ouder, met aanzienlijk hogere scores op de Children's Somatization Inventory, pijnintensiteit en CHAQ-30 vergeleken met referentiewaarden. Niet-specifieke somatische symptomen en pijnintensiteit verklaarden 45% van de variatie in beperkingen. Pijn kwam voor bij 35% van de deelnemers van 7 jaar en jonger. De functionele beperkingen waren matig gecorreleerd aan het aantal pijngebieden, de intensiteit van niet-specifieke somatische symptomen en pijn.

Op basis van de resultaten uit deze drie hoofdstukken (hoofdstuk 2–4) dienen zorgprofessionals zich bewust te zijn van de aanzienlijke afname in GkvL, mentale gezondheid, en de toename van vermoeidheid, pijn, niet-specifieke somatische symptomen en functionele beperkingen bij jongeren met een EBA. Regelmatig monitoren is essentieel voor het inzetten van tijdige interventies. Systematisch monitoren met behulp van gevalideerde vragenlijsten om GkvL, mentale gezondheid, vermoeidheid, pijn en niet-specifieke somatische symptomen te beoordelen, moet worden geïntegreerd in de klinische praktijk van gezondheidsprofessionals.

DEEL 2: Fysieke activiteit, fysieke fitheid en fysieke training bij jongeren met erfelijke bindweefselaandoeningen

Hoofdstuk 5 rapporteerde over fysieke activiteit en fysieke fitheid bij jongeren met een EBA, waaronder MFS (n=37), LDS (n=6) en EDS (n=13), met behulp van gestandaardiseerde metingen en vragenlijsten. De fysieke activiteit geïnventariseerd met behulp van een activiteitenmonitor (ActivPAL) en de mobiliteit subschaal van de Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer Adaptive Test (PEDI-CAT). De fysieke fitheid werd gemeten middels de Fitkids Treadmill Test (FTT) voor cardiovasculaire uithoudingsvermogen, de handknijpkracht dynamometer (HD) voor de maximale handknijpkracht als indicator voor spierkracht, en de Bruininks–Oseretsky Test of Motor Proficiency tweede editie (BOTMP-2) voor de motorische vaardigheden. De resultaten toonden verminderde fysieke activiteit en fysieke fitheid bij deze kinderen, met lagere scores op de PEDI-CAT, FTT en HD dan de referentiewaarden, terwijl er op de BOTMP-2 geen afwijking was ten opzichte van de referentiewaarden. Positieve correlaties werden gevonden tussen fysieke activiteiten en fysieke fitheid, terwijl negatieve correlaties optraden tussen pijnintensiteit, vermoeidheid en de hoeveelheid fysieke activiteiten.

Verminderd cardiovasculair uithoudingsvermogen, spierkracht en deconditioneren, gecombineerd met specifieke cardiovasculaire en musculoskeletale kenmerken van de aandoening, worden verondersteld causaal te zijn. Het identificeren van beperkingen in fysieke activiteiten en fysieke fitheid biedt een uitgangspunt voor op maat gemaakte interventies.

In hoofdstuk 6 werden klinische kenmerken en het looppatroon (kinetica en kinematica) van adolescenten (12 tot 18 jaar) met hEDS en Hypermobiliteit Spectrum Stoornissen (HSD) (hEDS/HSD-groep, n=12) vergeleken met adolescenten met gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GGH groep, n=5) en gezonde controles (GC-groep, n=15). Klinische kenmerken, zoals pijnintensiteit en pijnoppervlak, vermoeidheid en functionele beperkingen, werden geïnventariseerd. Het looppatroon werd beoordeeld met behulp van een driedimensionaal VICON MX1.3 motion capture-systeem. Spatiotemporele parameters, gewrichtshoeken (sagittaal vlak), gewrichtsmomentum, gewrichtsimpuls, grondreactiekracht en loopvariabiliteit (uitgedrukt in percentages) werden beoordeeld met behulp van de principale componentenanalyse.

De hEDS/HSD-groep rapporteerde meer vermoeidheid, pijn en functionele beperkingen in vergelijking met de GC-groep. De analyse van het looppatroon liet een toegenomen variatie en verminderde gewrichtsmomentum zien tijdens het lopen in de hEDS/HSD groep in vergelijking met de GGH- en GC-groep. Het looppatroon van de GGH-groep werd gekenmerkt door aanzienlijk grotere gewrichtshoeken, wat impliceerde dat ze meer gebruik maken van de bewegingsvrijheid van de gewrichten tijdens het lopen dan de hEDS/HSD-groep. De studie suggereerde dat metingen gericht op de variatie van het looppatroon mogelijk relevanter zijn dan metingen gericht op individuele gewrichten voor het beoordelen van het looppatroon bij adolescenten met hEDS/HSD.

Hoofdstuk 7 rapporteerde over de haalbaarheid en acceptatie van een 12 weken durend fysiek trainingsprogramma en ouderbegeleiding om de fysieke fitheid te verbeteren bij jongeren met een EBA, waaronder MFS (n=7), LDS (n=1) en EDS (n=2). Tien deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 10,1 (2,7) jaar volgden gedurende 12 weken, driemaal per week, functionele krachttraining of intervaltraining met hoge intensiteit. Daarnaast werden er ouderbijeenkomsten georganiseerd.

Haalbaarheid en acceptatie werden gemeten door beoordelingen door deelnemers, ouders en kinderfysiotherapeuten en het inventariseren van het optreden van (ernstige) bijwerkingen. Effectiviteit werd gemeten met behulp van vooraf geformuleerde individuele doelstellingen en fysieke metingen vóór en na de interventie. Het cardiovasculaire uithoudingsvermogen, kracht en behendigheid en anaerobe capaciteit werden gemeten met behulp van de FTT, BOTMP-2 domein kracht en behendigheid (BOTMP-2 SA) en de Muscle Power Sprint Test (MPST). De VAS, PROMIS vermoeidheid en CHAQ-30 werden gebruikt om pijn, vermoeidheid en functionele beperkingen te objectiveren. De resultaten suggereerden dat de interventie haalbaar was. Er werden geen ernstige

bijwerkingen gemeld en acht deelnemers behaalden hun individuele doelen. Na de interventie verbeterde een significant percentage van de deelnemers in de scores van FTT, BOTMP-2 SA en MPST. Bovendien rapporteerden de meeste kinderen verminderde VAS pijnscores, verbeterde PROMIS vermoeidheidsscores en licht verminderde CHAQ-30-scores voor functionele beperkingen. De positieve resultaten benadrukken de noodzaak van uitgebreidere vervolgonderzoeken naar de effectiviteit van training bij jongeren met een EBA.

Gebaseerd op de uitkomsten van hoofdstukken 5–7 wordt geadviseerd om metingen van uithoudingsvermogen, kracht en fysieke activiteit op te nemen in de reguliere zorg voor jongeren met een EBA, met doorverwijzingen voor specifieke interventies om de fysieke fitheid te verbeteren wanneer dat nodig is. De resultaten van de fysieke interventie, gecombineerd met een ouderprogramma, suggereren de haalbaarheid en acceptatie van dergelijke programma's gericht op het verbeteren van fysieke fitheid.

De implementatie van op maat gemaakte fysieke interventies, waaronder intensieve trainingsprogramma's met of zonder psychosociale componenten, vereist samenwerking tussen zorgprofessionals, ouders en patiënten. Een op de behoeften afgestemde fysieke interventie voor jongeren met een EBA, gericht op het bevorderen van fysiek functioneren, kwaliteit van leven en welzijn, vereist gezamenlijke inspanningen van zorgprofessionals, waaronder kinderartsen, kindercardiologen, revalidatieartsen en paramedische professionals (bijvoorbeeld kinderfysiotherapeuten).

Samenvattend werden in dit proefschrift de complexe gezondheidsproblemen bij jongeren met een EBA onderzocht. De resultaten van de verschillende studies benadrukken de noodzaak van regelmatig monitoren van Gkvl, mentale gezondheid, vermoeidheid, pijn, niet-specifieke somatische symptomen, functionele beperkingen, fysieke fitheid en fysieke activiteit bij jongeren met een EBA. Op maat gemaakte fysieke interventies kunnen mogelijk positief bijdragen aan de gezondheidsproblemen van deze jongeren.