

SAMENVATTING

Mensen met reumatoïde artritis (RA) hebben vaak te maken met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (HVZ) en spierzwakte, wat hun kwaliteit van leven beïnvloedt. Een belangrijk middel om deze ziekte-uitkomsten te verbeteren is oefentherapie. Hoewel er oefentherapeutische richtlijnen bestaan voor mensen met artritis, is er nog onvoldoende bewijs over de effecten van verschillende oefendoseringen op ziekte-uitkomsten. Daardoor krijgen patiënten met RA in de klinische praktijk mogelijk niet altijd de optimale oefentherapie aangeboden, wat resulteert in suboptimale behandelresultaten. De behandelresultaten kunnen worden verbeterd door een beter begrip van het effect van oefentherapie op ziekteverschijnselen. De belangrijkste doelstellingen van dit proefschrift waren ten eerste het kwantitatief en kwalitatief onderzoeken van de effectiviteit van oefentherapie als ziektemodificerende factor in een specifieke subgroep van RA-patiënten met een hoog HVZ-risico. Ten tweede werd de metabole activiteit van de spieren van RA-patiënten onderzocht om zo een protocol te ontwikkelen voor het onderzoeken van de effecten van oefentherapie op onderliggende mechanismen van spierzwakte bij RA-patiënten. In dit afsluitende hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen besproken, gevolgd door overwegingen over methodologische sterktes en beperkingen, klinische implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

Hoofdstuk 1 biedt een korte introductie in de epidemiologie en oorzaken van veelvoorkomende HVZ en spierzwakte bij RA-patiënten. De huidige kennis over ziekte-mechanismen en de voordelen van oefentherapie op deze symptomen wordt beschreven. De onderzoeksdoelen van de studies die in dit proefschrift zijn opgenomen, worden aan het einde van dit hoofdstuk uiteengezet.

In **hoofdstuk 2** worden eerst de cardiorespiratoire fitheid (CRF) en fysieke activiteit van patiënten met RA en een verhoogd HVZ-risico (HVZ-RA) bepaald. Vervolgens wordt de relatie tussen deze twee factoren onderzocht. De CRF-niveaus van deze patiënten bleken lager te zijn dan die van gezonde mensen en slechts 16,7% van de patiënten voldeed aan de Nederlandse beweegrichtlijnen voor fysieke activiteit. Er werd bovendien een verband gevonden tussen CRF en het aantal stappen, duur van inactiviteit en fysieke activiteit op hogere intensiteit.

Als vervolg op de vorige studie onderzoekt **hoofdstuk 3** de haalbaarheid van een matig- tot hoog-intensief oefenprogramma voor HVZ-RA-patiënten en de potentiële veranderingen in CRF, ziekteactiviteit en HVZ-risicofactoren na de interventie. Om medische redenen trokken zes patiënten zich terug uit de interventie. Uit evaluatiegesprekken bleek dat deze uitval niet door het oefenprogramma kwam. Er werden significante veranderingen gevonden in CRF en ziekteactiviteit na de

oefentherapie, terwijl HVZ-risicofactoren gelijk bleven. Ondanks de positieve verandering in CRF waren de verbeterde waarden nog steeds lager dan bij gezonde mensen. De duur van het oefenprogramma kan een grote rol hebben gespeeld in deze resultaten. Voor toekomstig onderzoek zou het interessant zijn om een controlegroep van RA-patiënten met laag of geen HVZ-risico toe te voegen, zodat een directe vergelijking van het effect van oefentherapie tussen verschillende RA-populaties mogelijk is. Daarnaast zouden de effecten van oefentherapie op CRF en HVZ-risicofactoren onderzocht moeten worden op de langere termijn.

Hoofdstuk 4 beschrijft de thematische bevindingen uit interviews met HVZ-RA-patiënten die deelnamen aan het oefentherapeutisch programma uit hoofdstuk 3. De overkoepelende principes van de thema's waren: een persoonlijke aanpak en veiligheid. De patiënten benadrukten het belang van feedback, het begrijpen van de reden achter specifieke handelingen en het afstemmen van het programma op hun persoonlijke behoeften. Bovendien werd het gewaardeerd dat er altijd een zorgprofessional aanwezig was. Deze studie kan dienen als leidraad voor de ontwikkeling van toekomstige oefentherapieën.

Hoofdstuk 5 beschrijft de uitkomst van een scoping review over het gecombineerde effect van oefentherapie en ziekte-modificerende anti-reumatische medicatie (DMARDs) op de ziekteactiviteit bij RA-patiënten. Er konden geen definitieve conclusies worden getrokken vanwege de methodologische heterogeniteit van de geanalyseerde studies. Onze review vond aanzienlijke verschillen in typen oefentherapeutische programma's, medicatietoediening en patiëntkarakteristieken. Deze studie benadrukt het belang van gestandaardiseerde en nauwkeurige rapportage van uitkomsten en interventies.

Hoofdstuk 6 beschrijft de methode die werd gebruikt om [^{18}F]-FDG PET-tracer opname in spieren te bepalen en te vergelijken tussen patiënten met reumatische musculoskeletale aandoeningen (RMD) (d.w.z. RA, idiopathische inflammatoire myositis, artrose (OA)) en niet-RMD-controles. Hierdoor kon het spierglucosemetabolisme op individueel patiëntniveau worden onderzocht. De meeste spieren bij RA-patiënten vertoonden een iets hogere [^{18}F]-FDG-opname dan die van de controlegroep maar lager dan die van idiopathische inflammatoire myositis patiënten. Omdat dit de eerste studie was die [^{18}F]-FDG-opname in de spieren van RA-patiënten onderzocht, is verder onderzoek nodig om mogelijke verbanden tussen [^{18}F]-FDG-opname, systemische ontsteking en spierpathologie bij RA te verkennen.

Hoofdstuk 7 beschrijft een protocol om de relatie tussen spiereigenschappen en oefentherapie uitkomsten te analyseren bij patiënten met RA, OA en sarcopenie. Spierzwakte, een veelvoorkomend symptoom bij deze drie patiëntengroepen, heeft verschillende onderliggende mechanismen. Zowel duur- als krachttraining hebben elk hun eigen manier om spierzwakte te verbeteren. Daarom wordt in deze studie verondersteld dat intramusculaire pathologie – waaronder veranderingen in spiermorphologie, mitochondriale functie en systemische ontsteking – de reactie op duur- en krachttraining bij deze patiënten beïnvloedt. Bovendien kan deze studie bijdragen aan de ontwikkeling van gepersonaliseerde oefentherapie programma's om de kwaliteit van leven van deze patiënten te verbeteren.

Samenvattend kan worden gesteld dat begeleide oefentherapie veilig is voor patiënten met reumatoïde artritis, zelfs voor degenen met een hoog cardiovasculair risico, en dat inspanningstesten tot aan maximale belasting veilig kunnen worden uitgevoerd. Echter, interventies die ten minste zes maanden duren zijn waarschijnlijk nodig om klinisch relevante verbeteringen in de cardiorespiratoire fitheid en het cardiovasculaire risico te bereiken. Bovendien is het huidige bewijs over de toegevoegde waarde van een combinatie van oefentherapie en DMARD-therapie boven alleen DMARD-behandeling nog beperkt door een gebrek aan gestandaardiseerde behandelprotocollen en uitkomstmaten. Geavanceerde beeldvorming, zoals [¹⁸F]-FDG, toont potentie als niet-invasief hulpmiddel om de metabole spierfunctie bij RA te beoordelen, maar vereist verdere validatie in grotere, meer gestandaardiseerde patiëntengroepen.

Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de dosis-responsrelaties van oefentherapie en op modaliteit-specifieke effecten op spierpathologie en de moleculaire mechanismen van spierzwakte. Daarnaast is verder onderzoek nodig naar de aanvullende rol van voeding of medicatie en naar de effectiviteit van gedragsinterventies om motiverende en emotionele barrières voor langdurige therapietrouw aan oefentherapie te overwinnen.