KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

HOE BIEDEN SYSTEEMZIEKTEN ZICH AAN IN DE HUISARTSENPRAKTIJK?

Sofie Grisez

Promotor: Prof. Dr. Rene Westhovens
Reumatologie UZ Gasthuisberg KULeuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde 2011 - 2012

Abstract

HAIO: Sofie Grisez
Titel: Hoe bieden systeemziekten zich aan in de huisartsenpraktijk?
Universiteit: KU Leuven
Promotor: Prof. Dr. R. Westhovens

Context:
De “Chronische inflammatoire bindweefselziekten” - systemische lupus, sclerodermie, dermato- en polymyositis, sjögren en mixted connective tissue disease – vormen een groep binnen de systeemziekten. Dit zijn geen frequente aandoeningen maar als huisarts worden we bijna dagelijks geconfronteerd met klachten zoals spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid en huiduitslag. Het is echter moeilijk om te achterhalen of het bij één van deze symptomen om een systeemziekte zou kunnen gaan. Een tijdige diagnosestelling is voor deze patiënten belangrijk omdat het ernstige beschadiging van verschillende organen kan voorkomen. Bovendien kunnen deze ziektebeelden een grote impact hebben op iemands leven, zowel op professioneel -, als op sociaal - of privévlak. Daarom is het belangrijk dat er bij de huisarts een efficiënte ‘case finding’ bestaat zodat mensen met een chronische inflammatoire bindweefselziekte tijdig en efficiënt doorverwezen worden naar de reumatoloog.

Onderzoeksvraag:
Wat is de prevalentie en incidentie van de verschillende chronische inflammatoire bindweefselziekten in België? Wat is er bekend over de aanpak van deze patiënten in de eerstelijns geneeskunde?
Kan er op basis van de bestaande literatuur een praktische richtlijn voor de huisarts opgesteld worden inzake chronische inflammatoire bindweefselziekten?
Hoe bieden deze systeemziekten zich bij ons aan in de huisartsenpraktijk?
Kan een mogelijke chronische inflammatoire bindweefselziekte aan de hand van de vooropgestelde richtlijn als huisarts vroeger herkend worden?

Methode:
Aan de hand van een systematische literatuurstudie via CEBAM werd een antwoord gezocht op de verschillende onderzoeksvragen en werd er een praktische richtlijn opgesteld voor huisartsen.
Vervolgens werden 20 patiënten ouder dan 16 jaar - bij wie de diagnose van een chronische inflammatoire bindweefselziekte gesteld werd de afgelopen 3 jaar - geïnterviewd. Dit gebeurde door middel van exploratieve, informatie-verzamelende diepte-interviews over hun ziekteproces voor de diagnose gesteld werd. Op die manier vond een eerste ruime exploratie plaats omtrent de vooropgestelde onderzoeksvragen.

Resultaten:
Van de 19 patiënten met een huisarts, gingen er 15 met hun klachten eerst bij hem langs. 16 van de 19 patiënten werden meer dan 10 jaren opgevolgd door hun huisarts maar 7 van hen zagen deze minder dan 1x/jaar. Raynaud, droge ogen, droge mond, gewrichtsklachten, huiduitslag of vermoeidheid waren bij 16 van de 20 patiënten de aanmeldingsklachten. Bij deze 16 patiënten waren de symptomen vergelijkbaar met deze uit de literatuurstudie. De 4 andere patiënten vertoonden een acute atypische presentatie van een systeemziekte. Wel bleek dat de patiënten deze symptomen – buiten huiduitslag - lang negeerden en minimaliseerden. Minstens 8 patiënten wachtten jaren voor ze hun klachten vermeldden aan een arts.
Bij toetsing van de symptomatologie aan de vooropgestelde richtlijn, kon bij 16 op 20 patiënten in een vroeger ziektestadium dan het moment waarop de diagnose geteld werd, een combinatie van symptomen gevonden worden waarbij de huisarts een vermoeden mocht hebben van een chronische inflammatoire bindweefselziekte en een bloedname kon doen. Bij 7 van de 16 patiënten was deze combinatie minstens 3 jaren voordien aanwezig.
Twee van de 20 patiënten ondervonden geen hinder in hun dagelijks functioneren op het moment dat de diagnose gesteld werd. De andere 18 patiënten vertelden dat ze het psychologisch zwaar hadden door hun fysieke achteruitgang. Bij meer dan de helft van de patiënten kwam dit door acute vermoeidheid.

Conclusies:
Uit de literatuurstudie blijkt dat er rond aanpak van patiënten met chronische inflammatoire bindweefselziekten in de eerstelijns geneeskunde nog heel wat onderzoek moet gebeuren. Dit exploratieve onderzoek vormt alvast een eerste aanzet.
Uit de resultaten kan duidelijk geconcludeerd worden dat deze patiënten met hun klachten eerst bij de huisarts terechtkomen en dat het gaat over een relatief beperkt aantal eenvoudige symptomen. Toch is het voor de huisarts niet altijd gemakkelijk om deze aandoeningen tijdig te herkennen. Patiënten laten zich soms niet goed opvolgen door de huisarts en erkennen bijvoorbeeld gewricht- en raynaudklachten vaak pas laattijdig. Daarom is het belangrijk dat de huisarts - bij aanvang van mogelijke symptomen van een chronische inflammatoire bindweefselziekte – zelf gericht een anamnese en klinisch onderzoek uitvoert. Om dit te vereenvoudigen, werd een richtlijn opgesteld. Bij 16 op 20 patiënten kon de huisarts, op basis van deze richtlijn, vroeger in het ziektestadium een vermoeden hebben van een chronische inflammatoire bindweefselziekte. Hoe vroeger deze aandoeningen herkend worden, hoe kleiner de emotionele en fysieke impact is op het dagelijks functioneren en hoe kleiner de kans is dat er ernstige orgaanschade ontstaat.

E-mail: Sofie_Grisez@hotmail.com

Inhoud

Abstract **2**

1. Inleiding **6**

1.1 Keuze van het onderwerp *7*

1.2 Onderzoeksvragen *7*

2. Literatuurstudie **9**

2.1 Eerste onderzoeksvraag: aanpak binnen de eerstelijns geneeskunde *9*

2.1.1 PICO 9

2.1.2 Methode 9

2.1.3 Uitwerking 9

2.2 Tweede onderzoeksvraag: efficiënte 'case finding' van systeemziekten *11*

2.2.1 PICO (samengevat) 11

2.2.2 Methode 11

2.2.3 Uitwerking 12

2.2.3.1 Sjögren syndroom 12

2.2.3.2 Lupus erythematosus 16

2.2.3.3 Sclerodermie 20

2.2.3.4 Poly- en Dermatomyositis 23

2.2.3.5 Mixed connective Tissue disease 26

2.3 Onderzoeksvraag: ANA *30*

2.3.1 Methode 30

2.3.2 Uitwerking 30

2.4 Onderzoeksvraag: Raynaud *32*

2.4.1 Methode 32

2.4.2 Uitwerking 32

3. Onderzoek 35

3.1 Inleiding 35

3.2 Opzet en onderzoeksvragen 35

3.3 Doelgroep 35

3.4 Exploratieve, kwalitatieve methode 36

3.5 Kwaliteit/beperkingen van het onderzoek 37

3.6 Resultaten en bespreking 37

3.7 Interpretatie en discussie 46

3.8 Suggesties voor verder onderzoek 48

4. Besluit 49

5. Referenties 50

6. Bijlages 52

1. Inleiding

Iedereen kent reumatoïde artritis (RA) maar er zijn ook talrijke andere reumatische systeemziekten zoals de “chronische inflammatoire bindweefselziekten”. Het is een verzamelnaam voor een groep auto-immune aandoeningen met gemeenschappelijke kenmerken, waarvan de oorzaak nog onbekend is. Het immuunsysteem valt daarbij het bindweefsel aan van verschillende organen waardoor diffuse ontstekingsreacties ontstaan.

De aandoeningen die tot deze groep behoren zijn Systemische lupus (SLE), sclerodermie, dermato-en polymyositis, Sjögren (SS), Mixted Connective Tissue Disease (MCTD) en systeemvasculitiden. Deze laatste groep komt heel zelden voor en zal verder niet besproken worden. Aangezien deze ziektebeelden ook uiterst zeldzaam zijn bij kinderen, wordt de juveniele vorm van deze systeemziekten waarbij kinderen jonger zijn dan 16 jaar hier buiten beschouwing gelaten. ‘Chronische inflammatoire bindweefselziekten’ worden in de Engelse literatuur ‘Connective Tissue Diseases’ genoemd.

Deze aandoeningen komen niet zoveel voor binnen de huisartsenpraktijk maar klachten zoals spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid en huiduitslag zijn problemen waarmee we wel vaak geconfronteerd worden. Het is echter moeilijk om te achterhalen als huisarts of het bij één van deze symptomen om een systeemziekte zou kunnen gaan. Bij welke vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn moeten we een niet-pluis gevoel krijgen? Huisartsgeneeskunde is één van de weinige specialisaties die naar de patiënt in zijn totaliteit kijkt. De huisarts wordt vaak overspoeld door een hele resem klachten en gevoelens. Toch is het aan de huisarts om aan de hand van een anamnese en klinisch onderzoek patiënten met mogelijks ernstige ziektebeelden te detecteren en verder te investigeren. Gezien de huisarts de patiënt in zijn geheel ziet en vaak ook de familiale omgeving en het karakter kent van de patiënt, bevindt hij zich daarvoor in een goede positie maar tegelijkertijd wordt hij geconfronteerd met een grote uitdaging.

Laat ons duidelijk zijn dat het niet aan de huisarts is om de diagnose te stellen noch om bij alle patiënten te screenen naar systeemziekten. Het is ook geen oproep om alle patiënten met gewrichtsklachten door te verwijzen naar een reumatoloog, we zouden daarmee heel wat ziektes induceren bij onze patiënten.

Een tijdige diagnosestelling is nochtans voor deze patiënten belangrijk omdat het ernstige beschadiging van verschillende organen kan voorkomen. Deze aandoeningen kunnen een grote impact hebben op het leven van iemand, zowel op professioneel -, als op sociaal - of privévlak. Daarom is het belangrijk dat er bij de huisarts een efficiënte doorverwijzing gebeurt. Dit zou een stuk eenvoudiger zijn moest er voor de huisarts een praktische richtlijn voor handen zijn over systeemziekten. Zo kan er bij de huisarts een efficiënte ‘case finding’ gebeuren.

1.1 Keuze van het onderwerp

Mensen komen vaak met vage klachten naar de huisarts. Vermoeidheid, gewrichtspijnen en huiduitslag zijn er enkele van. Als HAIO zag ik reeds een aantal patiënten op de consultatie met dergelijke klachten die sinds een tijdje aansleepten. Ik kreeg al gauw een vermoeden dat het misschien wel eens systeemziektes konden zijn. Ik betrapte er mij echter op dat ik geen overzicht in mijn hoofd had van klachten of symptomen waarbij ik er zou moeten aan denken en welke vragen ik moest stellen als ik wou te weten komen of er sprake zou kunnen zijn van een systeemziekte. Als ik vervolgens aan het klinisch onderzoek begon wist ik al evenmin op wat ik moest letten. Ik wist wel dat er een aantal labo-testen zijn die ik eventueel kon aanvragen maar hoe zit het met hun sensitiviteit en specificiteit en is het aan de huisarts om deze te bepalen? In de eerste plaats wou ik dus komen tot een handig overzicht en een eventuele richtlijn rond systeemziekten.

De praktijkopleider bij wie ik twee jaar geleden in de praktijk stond, wist mij te vertellen dat Prof. Dr. Westhovens iets wou doen rond diagnostiek van systeemziekten in de huisartsenpraktijk. Hij wees er mij op dat er nog niets gekend was over diagnostiek van systeemziekten in de huisartsenpraktijk in België. Ik kon dus beter eerst een exploratie doen en bevragen bij patiënten hoe de diagnostiek bij hen gebeurd was, welke hun eerste klachten waren en bij wie ze met hun klachten terecht gekomen waren. Om het onderzoek te kunnen uitvoeren wou ik meer te weten komen over de kliniek van systeemziekten. Daarom wordt het onderzoek vooraf gegaan door een uitgebreide literatuurstudie.

1.2 Onderzoeksvragen

Het eerste deel van mijn thesis omvat een literatuurstudie die een antwoord probeert te geven op volgende vragen.

Eerst en vooral wil ik meer weten over prevalentie en incidentie van systeemziekten. Komen deze aandoeningen veel voor? Welke cijfers zijn er bekend voor België? Aan hoeveel gevallen per jaar mag je je als huisarts verwachten?
Komen deze patiënten in de eerste plaats wel bij de huisarts terecht en hoe goed worden ze aangepakt binnen de eerste lijn? Bestaan er adviezen of richtlijnen hieromtrent?

De verdere concrete vraagstelling: “Welke klachten duiken als eerste op en komen bij deze systeemziekten het meeste voor? Welke aanvullende onderzoeken zijn nuttig om deze klachten verder te investigeren? Wanneer moeten deze onderzoeken precies gebeuren?” Het belangrijkste wat ik uiteindelijk wil weten is bij welke klachten, symptomen, onderzoeksresultaten de huisarts een vermoeden mag hebben van een systeemziekte om deze patiënt vervolgens zo efficiënt mogelijk en tijdig door te

verwijzen? “Kan er met de gegevens uit de literatuur een praktische richtlijn voor de huisarts opgesteld worden?”

Verder wil ik in een tweede deel van mijn manama, zelf een exploratie doen naar hoe deze systeemziekten zich bij ons aanbieden in de huisartsenpraktijk?
‘Bij wie komen patiënten met een chronische inflammatoire bindweefselziekte terecht bij de aanvang van hun klachten? Met welke klachten stappen patiënten met een dergelijke aandoening naar de huisarts? Hoe wordt er op hun klachten gereageerd? Wat wordt er bevraagd? Welke onderzoeken worden er gedaan? Naar wie worden ze doorverwezen? Komt de symptomatologie in de praktijk overeen met deze die uit de literatuurstudie naar voor geschoven wordt en is het mogelijk om chronische inflammatoire bindweefselziekten als huisarts op basis hiervan tijdig te herkennen?

2. Literatuurstudie

2.1 Eerste onderzoeksvraag: aanpak binnen de eerstelijns geneeskunde

Wat is er bekend over aanpak van patiënten met chronische inflammatoire bindweefselziekten in de eerstelijns geneeskunde?

2.1.1 PICO

- P: Patiënten ouder dan 18 jaar met een systeemziekte: sclerodermie, Sjögren, SLE, dermatomysositis, polymyositis, mixed connective tissue disease.
- I: Opvang in de eerstelijns geneeskunde en verwijzing
- C: /
- O: Zijn er gegevens beschikbaar over hoe deze mensen nu opgevangen worden in de eerstelijns geneeskunde en over hoe ze zouden moeten opgevangen worden?

2.1.2 Methode

Een cebam-search zonder restricties. Op pubmed heb ik gezocht met volgende zoekstrategie: (("Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) AND ("Physicians, Primary Care"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh])). Zo kwam ik aan 23 artikels waarvan er een 5-tal geschikt waren. Vervolgens heb ik voor de zekerheid een ruimere search gedaan. ((referral OR diagnosis) AND rheumatic disorders AND Physicians, Primary Care). Zo kwam ik aan 38 artikels waarvan er een 8-tal geschikt waren. Doch gingen er slechts een 3-tal artikels over wat ik echt over systeemziekten wou weten. Er was meer gekend over reumatoïde artritis dan over de andere systeemziekten.

2.1.3 Uitwerking

Er is in de literatuur niet veel bekend over diagnostiek en verwijzing van patiënten met systeemziekten door artsen uit de eerstelijns geneeskunde. Specifiek voor België is hieromtrent al helemaal niets bekend. Het belangrijkste artikel dat ik vond over dit onderwerp gaf aan dat reumatische ziekten, waarvan systeemziekten slechts een kleine groep zijn, ongeveer 10% van de populatie treffen. Meestal heeft de patiënt eerst contact met een arts uit de eerstelijns geneeskunde. Meer dan 10% van de bezoeken aan artsen in de eerstelijns geneeskunde hebben te maken met reumatische ziekten. Een tijdige diagnose en verwijzing kan de keuze en doeltreffendheid van een

adequate behandeling vergemakkelijken. Zo kunnen ook onnodige en onjuiste onderzoeken en behandelingen vermeden worden.
Bovendien is het ook heel erg als patiënten bestempeld worden met een diagnose die niet correct is. In deze studie werden 711 nieuwe patiënten verwezen door 305 artsen uit de eerstelijns geneeskunde naar 2 reumatologen. Hieruit bleek dat er frequent een inaccurate diagnose gesteld werd door artsen in de eerste lijn. Er werd besloten dat er een verbeterde medische educatie nodig is voor het beoordelen van musculo-skeletale stoornissen om tot een verbeterde en meer efficiënte verwijzing te komen.

In onderstaande tabel (tabel 1) wordt voor een stuk duidelijk hoe de diagnostiek van artsen uit de eerstelijns geneeskunde gebeurde in 1998 in de Verenigde Staten.
De sensitiviteit is hier de waarschijnlijkheid dat een arts uit de eerstelijns geneeskunde een specifieke reumatische ziekte detecteert. De specificiteit is de waarschijnlijkheid dat een arts uit de eerstelijns geneeskunde een specifieke reumatische ziekte uitsluit. De positieve predictieve waarde (+PV) is de waarschijnlijkheid dat een patiënt een specifieke reumatische ziekte heeft (bevestigd door een reumatoloog) als de diagnose gesteld wordt door een arts uit de eerstelijns geneeskunde.

Diagnosis	n	Sensitivity (%)	Specificity (%)	+PV (%)	-PV (%)	Prevalence (%)
Fibromyalgia	60	48	95	67	90	17,2
SLE	5	80	98	33	99	1,4
RA	27	78	92	46	98	7,7
Other connective tissue diseases	16	63	96	46	98	4,6
n, total number of diagnoses by rheumatologists; +PV, positive predictive value; -PV, negative predictive value						

Tabel 1: sensitivity, specificity and predictive values of primary care diagnoses using the rheumatologist final diagnosis as the 'gold standard' [1]

Fibromyalgie heeft de laagste sensitiviteit. De specificiteit voor alle aandoeningen is hoog, zoals verwacht, gezien het grote aantal aandoeningen die het niet kunnen zijn op dat moment. De positief predictieve waarde is laag voor SLE, RA en andere bindweefselziekten. Vals-positieve diagnoses worden vaak gesteld voor bindweefselziekten [1].

Een artikel dat specifiek over lupus handelde, haalde aan dat uit een studie - die gevolgd werd door de Lupus Foundation van Amerika (LFA) - bleek dat het gemiddeld 4 jaar duurde voor de correcte diagnose bij SLE-patiënten gesteld werd en dat ze ondertussen gemiddeld bij 3 verschillende artsen waren langs geweest. De kans is dan veel groter dat er orgaanfalen aanwezig is en dat de opgelopen schade irreversibel is [2].

2.2 Tweede onderzoeksvraag: efficiënte 'case finding' van systeemziekten

- Bestaan er richtlijnen over de verschillende systeemaandoeningen die bruikbaar zijn voor de huisarts?
- Wat is de incidentie / prevalentie van de verschillende systeemaandoeningen?
- Wat zijn de eerste en belangrijkste symptomen voor de verschillende systeemaandoeningen?
- Zijn er onderzoeken die de huisarts kan doen inzake labo-testen aanvragen of verwijzing naar de radioloog?
- Wanneer moet de huisarts doorverwijzen naar een reumatoloog?

2.2.1 PICO (samengevat)

- P: Patiënten ouder dan 18 jaar met een systeemziekte: sclerodermie, Sjögren, SLE, dermatomysositis, polymyositis, mixed connective tissue disease.
- I: Incidentie, prevalentie, symptomen, diagnostiek, verwijzing
- C: geen gouden standaard beschikbaar
- O : Efficiënte case finding

2.2.2 Methode

Eerst werd het boek "Primer on the Rheumatic Diseases" geraadpleegd om een algemeen beeld te krijgen van de verschillende systeemziekten. Vervolgens deed ik een uitgebreide cebam-search. Eerst werden de verschillende databanken doorzocht met als zoekterm "systeemziekten of connective tissue diseases". Doch dit leverde weinig resultaten op. In de verdere zoektocht, werd telkens één van de systeemziekten geselecteerd als zoekterm: "Sjogren's Syndrome, Systemic Scleroderma, Mixed Connective Tissue Disease, Systemic Lupus Erythematosus".
Zo werd er bruikbare informatie gevonden in de databank van Evidence-Based Medicine Guidelines, Guideline Finder UK, Clinical Knowledge Summaries en National Guideline Clearinghouse.

Om een uitgebreider antwoord te vinden op de verschillende zoekvragen werd een uitgebreide search op pubmed gedaan. De Mesh-termen die hiervoor in combinatie met "Sjogren's Syndrome, Systemic Scleroderma, Mixed Connective Tissue Disease en Systemic Lupus Erythematosus" gebruikt werden, waren: incidence, prevalence, early diagnosis, symptoms, primary care, referral, classification criteria, red flags, clinical practice, clinical characteristics. Verder werden artikels geselecteerd op basis van hun belang voor een efficiënte 'case-finding' binnen de huisartsenpraktijk.

Uitdieping van kliniek en vroege symptomatologie waren hierbij het belangrijkste. Zo werd getracht per systeemaandoening een zo volledig mogelijk overzicht te geven aangaande de huidige beschikbare literatuur.

2.2.3 Uitwerking

2.2.3.1 Sjögren syndroom

Sjögren syndroom (SS) is een ziekte waarbij de traan- en speekselklieren chronisch ontstoken raken. Andere epitheliale componenten van het lichaam die kunnen aangetast worden, omvatten de huid en de urogenitale, respiratoire en gastro-intestinale tractus. Het SS kan alleen voorkomen en heet dan primair SS. Het kan ook voorkomen in het kader van een andere auto-immuunziekte en wordt dan secundair SS genoemd. Het SS kan beschouwd worden als een aandoening waar alle auto-immuunziekten elkaar ontmoeten [3]. De prevalentie van SS bij RA is 30-50% en bij lupus 8-30% [4]. Een andere studie zegt dat 60% van de SS-patiënten de aandoening secundair hebben bij een andere auto-immmuun aandoening zoals RA, SLE of sclerodermie [5].

Epidemiologie
Gerapporteerde prevalenties van primair SS variëren uitgebreid binnen de populatie van 0,2 tot 3% in de algemene populatie van de US [4]. Negentig procent zijn vrouwen. De frequentie lijkt toe te nemen met de leeftijd. De aandoening begint meestal omstreeks de menopauze (gemiddeld 43 jaar) maar kan voorkomen op elke leeftijd [3]. De prevalentie van SS is 10 maal hoger bij patiënten met een auto-immune thyroïditis [6].

Labo-eigenschappen
Hypergammaglobulinemie is typerend voor SS en zou gevonden worden bij 80% van de patiënten met SS [5]. De reumafactor (RF) is positief bij 90% van de gevallen. Antinucleaire antilichamen (ANA's) zijn positief bij 40-70% van SS-patiënten [7]. Deze test heeft een sensitiviteit van 48% en een specificiteit van 52% [8].

Symptomatologie
De symptomen kunnen heel gevarieerd zijn. Dit verklaart waarom de diagnose soms tot 9 jaar na de eerste klachten pas gesteld wordt [4]. De meest recente classificatiecriteria zijn terug te vinden in een artikel van 2002 die een verbetering zijn van de reeds ontwikkelde criteria tussen 1989 en 1996. De onderstaande criteria zouden volgens de Amerikaans-Europese consensus groep momenteel het beste instrument zijn om Sjögren te classificeren (figuur 1 en 2).

Table 2 Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome

I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?

II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

III. Ocular signs—that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:
1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤5 mm in 5 minutes)
2. Rose bengal score or other ocular dye score (≥4 according to van Bijsterveld's scoring system)

IV. Histopathology: In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ⩾1, defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm^2 of glandular tissue[18]

V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:
1. Unstimulated whole salivary flow (≤1.5 ml in 15 minutes)
2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitary or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts[19]
3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer[20]

VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:
1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

Figuur 1: Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome by the American-European Consensus Group [8].

Schirmer's test (ScT): een traan test- strip wordt gedurende 5 minuten tussen de oogbol en het meest laterale deel van het onderste ooglid geplaatst. Er mogen voordien geen verdovende oogdruppels gebruikt worden. De patiënt moet hierbij de ogen ontspannen gesloten houden gedurende 5 minuten, zonder ze dicht te knijpen. Na 5 minuten wordt de lengte van de vochtige zone van de strip gemeten [10].

Table 3 Revised rules for classification

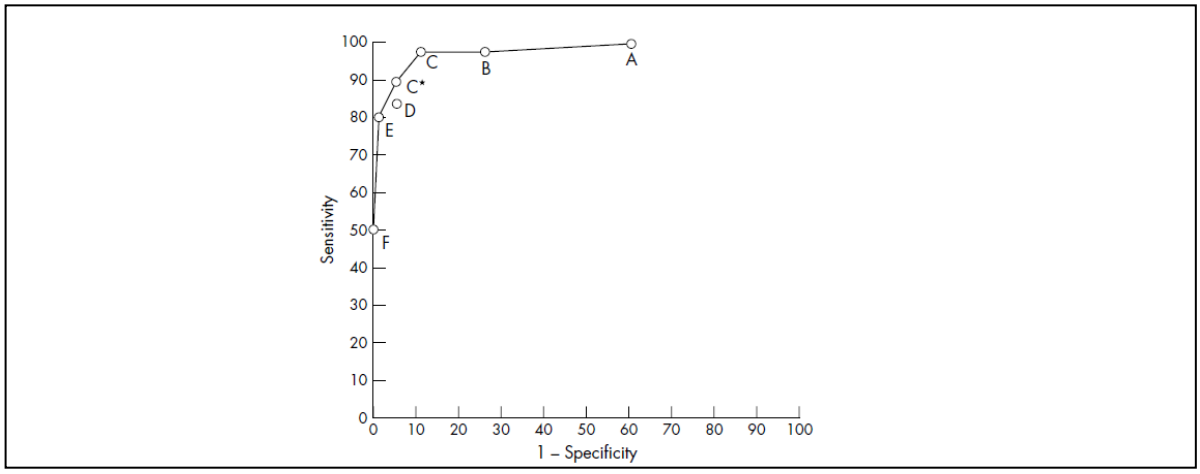
For primary SS
In patients without any potentially associated disease, primary SS may be defined as follows:
a. The presence of any 4 of the 6 items is indicative of primary SS, as long as either item IV (Histopathology) or VI (Serology) is positive
b. The presence of any 3 of the 4 objective criteria items (that is, items III, IV, V, VI)
c. The classification tree procedure represents a valid alternative method for classification, although it should be more properly used in clinical-epidemiological survey

For secondary SS
In patients with a potentially associated disease (for instance, another well defined connective tissue disease), the presence of item I or item II plus any 2 from among items III, IV, and V may be considered as indicative of secondary SS

Exclusion criteria:
Past head and neck radiation treatment
Hepatitis C infection
Acquired immunodeficiency disease (AIDS)
Pre-existing lymphoma
Sarcoidosis
Graft versus host disease
Use of anticholinergic drugs (since a time shorter than 4-fold the half life of the drug)

Figuur 2: Revised rules for classification by the American-European Consensus Group [9].

Sensitiviteit en specificiteit



Figuur 3: Receiver operating characteristic (ROC) curve of the classification criteria set for SS (9).

C: de aanwezigheid van 4 van de 6 criteria voor primair SS met een sensitiviteit van 97,4% en een specificiteit van 89,4%. Volgens deze criteria worden 74 van de 76 patiënten met primair SS juist geclassificeerd.
C*: de aanwezigheid van 4 van de 6 criteria met exclusie van de gevallen waarbij item VI (serologie) en item IV (histopathologie) negatief zijn geeft een sensitiviteit van 89,5% en een specificiteit van 95,2%.
C en C* geven dezelfde accuraatheid van 92,7%, welke de hoogste is van alle punten op de curve.
A: aanwezigheid van 2 van de 6 criteria geeft een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 39,4%
B: aanwezigheid van 3 van de 6 criteria geeft een sensitiviteit van 97,4% en een specificiteit van 74%.
Het is echter niet aan de huisarts om de histopathologie of de specifieke serologie te laten bepalen, laat staan om door te verwijzen voor een sialografie. Het is duidelijk dat deze classificatiecriteria bruikbaar zijn voor de reumatoloog maar niet klinisch genoeg gericht zijn voor de huisarts.

In een eerdere studie van dezelfde onderzoeksgroep werden voor de verschillende symptomen de sensitiviteit en specificiteit bepaald [10].

	Sensitiviteit	Specificiteit
Schirmer's-I-test	76,9	72,4
Rose Bengal score	64,3	81,7
Gevoel van droge ogen	84,9	80
Gevoel zand in de ogen te hebben	73,5	73,8
Gevoel van droge mond	81,4	82,4
Moeilijkheden met het inslikken van droog voedsel	62,3	89,5
Gevoel van droogte bij ademen of eten	62,5	90,2
Recente vergroting van de speekselklieren	36,4	98,1

Table 2: Sensitivity and specificity of each ocular tests and subjective ocular and oral symptoms calculated in 136 SS patients and 118 controls provided by seven centres [10].

Uit een ander artikel bleek ook dat vermoeidheid een belangrijk te bevragen symptoom is dat vaak als heel hinderlijk ervaren wordt door de patiënt. Het zou bij ongeveer 50% van de patiënten met primair SS voorkomen. Bovendien moet gezegd dat ook gewrichtsklachten en myalgieën aanwezig kunnen zijn bij primair SS. Het gaat meestal over een intermitterende poly-articulaire artropathie die eerst de kleine gewrichten aantast. Dit zou bij 53% van de patiënten met SS voorkomen. Spierklachten komen slechts bij 22% van de patiënten voor. Ook een droge huid zou bij 55% van de SS-patiënten voorkomen. Raynaud zou slechts bij 30% van deze patiënten aanwezig zijn [5].

Een analyse van symptomen bij 169 patiënten met SS en 40 controle-patiënten toonde aan dat de symptomen droge mond, zure mond en droge ogen de beste predictors waren van SS. Deze kwamen bij respectievelijk 93,5%, 67,5% en 55,6% van de patiënten voor. Een combinatie van deze 3 symptomen zorgde voor een correcte classificatie van 93% van de SS-patiënten en 97,7% van de controle-patiënten. Binnen deze onderzoeksgroep waren ook een droge huid (55,6%), een droge neus (45%) en een zanderig gevoel in de mond (42%) frequent aanwezig bij de sjögren-patiënten [6].

Voorstel richtlijn voor de huisarts

Anamnese en klinisch onderzoek

- Vrouw rond de menopauze [3]
- Auto-immune thyroïditis? [6]

Oftalmologische klachten (figuur 1 en tabel 2)

- Heb je dagelijks last van droge ogen sinds meer dan 3 maanden?
- Heb je een terugkerend gevoel van zand in de ogen te hebben?
- Gebruik je meer dan 3x/dag kunsttranen?

Orale klachten [(5,6)](figuur 1 en tabel 2)

- Heb je dagelijks last van een droge mond gehad gedurende meer dan 3 maanden? (katoen-smaak, veranderde smaak, gevoel dat mond en tong in brand staan, zure mond)
- Heb je onlangs een blijvende zwelling van de speekselklieren opgemerkt?
- Drink je frequent tussen het eten om droog voedsel te kunnen doorslikken?

Andere symptomen die voorkomen bij SS [(3,5,6)]

- Droge huid
- Vermoeidheid
- Gewrichtsklachten
- Droge neus
- Prikkelhoest

Labo:
Hypergammaglobulinemie, RF, ANA [3,5,7]
Wanneer er óf orale klachten óf oftalmologische klachten aanwezig zijn gedurende minstens 3 maanden, zeker als er ook één van de bijkomende symptomen aanwezig is.

Wanneer verwijzen?
Als de orale en oftalmologische klachten aanwezig zijn samen met een positieve RF, een positieve ANF of hypergammaglobulinemie. Als er óf orale óf oftalmologische klachten aanwezig zijn samen met minstens één van de bijkomende symptomen én één van de factoren in het bloed, kan volgens mij ook verantwoord doorverwezen worden.

Als de orale en oftalmologische klachten aanwezig zijn, kan doorverwezen worden met een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 39,4% (figuur 3). Dit wil zeggen dat we veel patiënten voor niks zouden doorverwijzen. Bovendien neemt de klacht van 'droge mond' toe naarmate de mensen ouder worden. Dan daalt de specificiteit nog. Wanneer deze beide symptomen aanwezig zijn samen met een positieve Schirmer's-I-test of positieve specifieke auto-antilichamen wordt de sensitiviteit 97,4% en de specificiteit 74% [9]. Dit zijn testen die dienen te gebeuren in een gespecialiseerde setting omdat ze bijna diagnostisch zijn. Eventueel kan de klacht 'droge ogen' geobjectiveerd worden door de oogarts gezien de Schirmer's test voor de huisarts nogal omslachtig is.

2.2.3.2 Lupus erythematosus

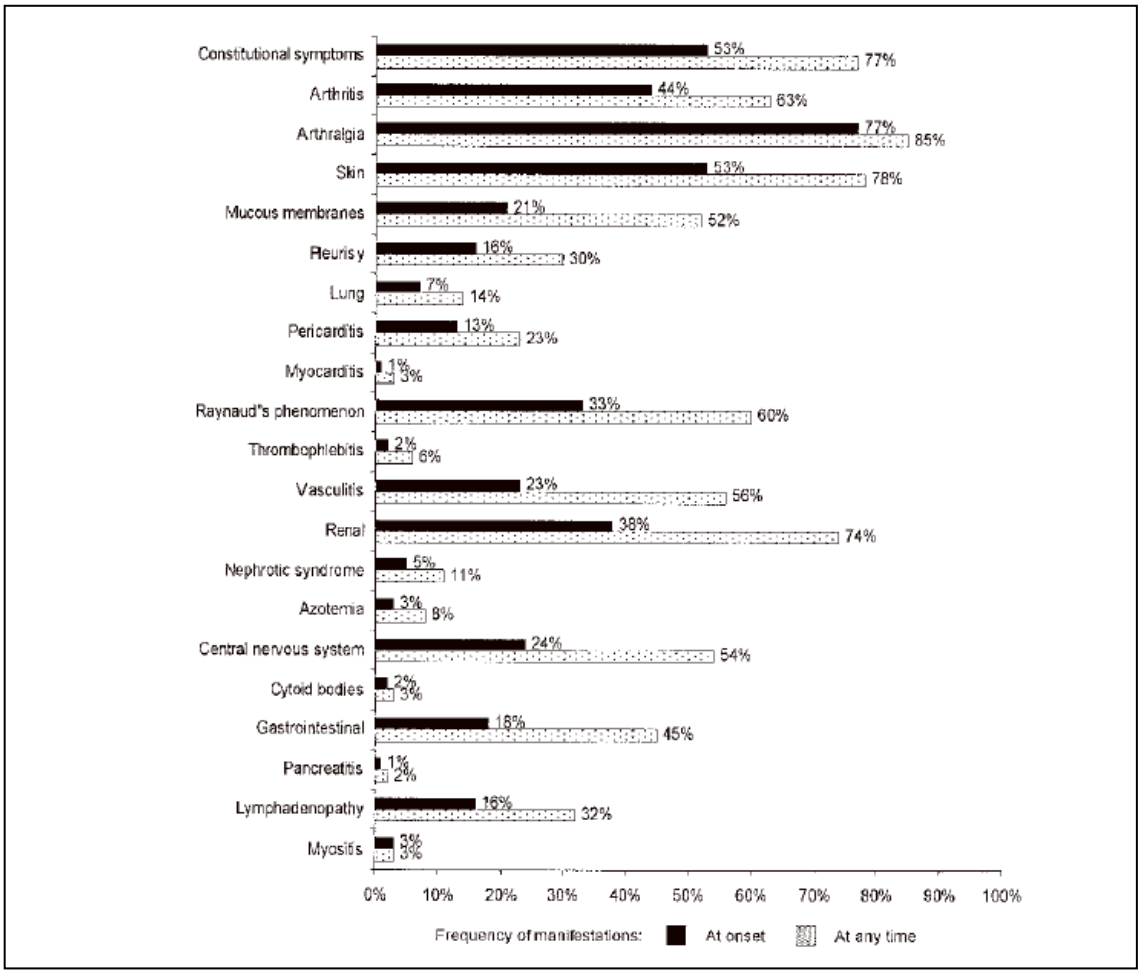
Lupus is het prototype van een auto-immuunziekte die een grote diversiteit heeft aan klinische manifestaties. Er worden antilichamen geproduceerd tegen componenten van de celkern van verschillende organen (de huid, gewrichten, de nieren en het zenuwstelsel) [3].

Epidemiologie
Lupus zou van de 30-40 auto-immuun aandoeningen, de tweede meest voorkomende zijn [11]. Volgens een studie in Engeland zou Lupus 200 op 100.000 vrouwen treffen [12]. In Amerika is er een incidentie van 2-5 per 100 000 inwoners per jaar en een prevalentie van 1,2 per 1000 inwoners. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose daar gesteld wordt is 30-39 jaar [13]. Dit varieert echter sterk naargelang het ras en de socio-economische status. Het gaat vooral over vrouwen, de verhouding vrouwen:mannen is 6-10/1 en in een veralgemeende poliklinische populatie is deze verhouding ongeveer 2:1 [3].

Labo-eigenschappen
Een stijging van de ANA-titer hoger dan 1:40 zou de meest sensitieve test zijn. 94% van de lupuspatiënten zou een gestegen ANA-titer hebben op een gegeven moment in hun ziekteverloop en 76% van de lupuspatiënten zou een gestegen titer hebben van bij het begin [11].

Een blijvende negatieve ANA-titer kan systemisch lupus meestal uitsluiten [12].
De ANA-test heeft voor systemisch lupus een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 57% [8].

Symptomatologie



Figuur 4: Frequency of manifestations at onset and at any time during the course of systemic lupus erythematosus, in a large Canadian cohort. The frequency at onset is based on 376 patients diagnosed at Lupus Clinic (University of Toronto), and frequency at anytime is for 750 patients registered prior to July 1995 [3].

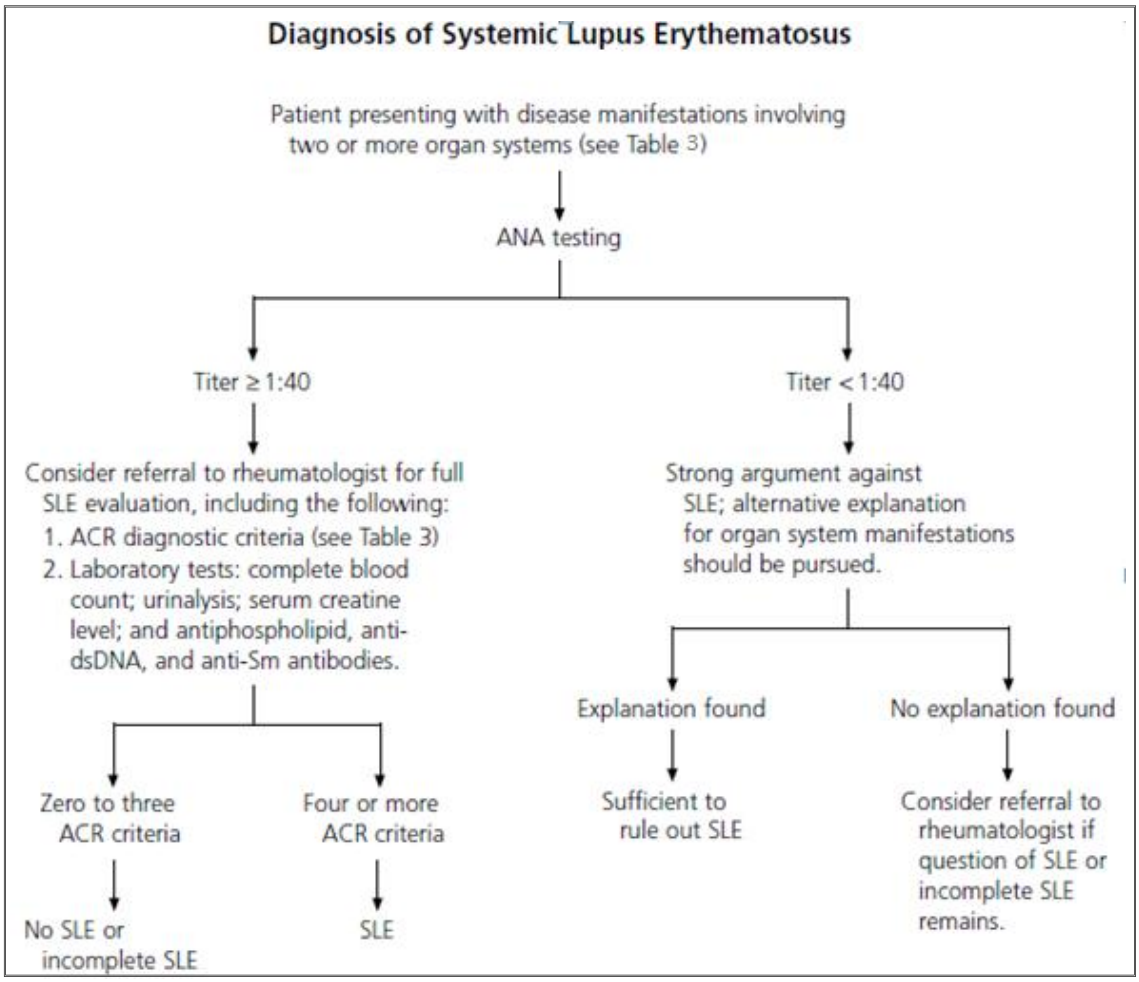
De klassieke American College of Rheumatology (ACR) diagnostische criteria die vooral ontwikkeld werden voor identificatie van patiënten voor studies, zouden een sensitiviteit hebben van 96% en een specificiteit van 96% [13]. Andere studies zouden een sensitiviteit tussen 78 en 96% vastgesteld hebben en een specificiteit tussen 89 en 100%. Het zouden vooral de patiënten met een milde vorm van de aandoening zijn die buitengesloten worden volgens deze criteria. De volgende criteria (tabel 3) zijn daarom een aanpassing met de goedkeuring van het ACR [12].

Affected organ system	*Percentage of patients*[20]	*Signs and symptoms*
Constitutional	50 to 100	Fatigue, fever (in the absence of infection), weight loss
Skin	73	Butterfly rash, photosensitivity rash, mucous membrane lesion, alopecia, Raynaud's phenomenon, purpura, urticaria, vasculitis
Musculoskeletal	62 to 67	Arthritis, arthralgia, myositis
Renal	16 to 38	Hematuria, proteinuria, cellular casts, nephrotic syndrome
Hematologic	36[21]	Anemia, thrombocytopenia, leukopenia
Reticuloendothelial	7 to 23	Lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly
Neuropsychiatric	12 to 21	Psychosis, seizures, organic brain syndrome, transverse myelitis, cranial neuropathies, peripheral neuropathies
Gastrointestinal	18	Nausea, vomiting, abdominal pain
Cardiac	15	Pericarditis, endocarditis, myocarditis
Pulmonary	2 to 12	Pleurisy, pulmonary hypertension, pulmonary parenchymal disease

Tabel 3: Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines [12].

De volgende klachten zijn de belangrijkste die in het grootste percentage aanwezig zijn van bij het begin van de aandoening (figuur 4, tabel 3):

- Constitutionele symptomen (vermoeidheid, koorts zonder focus, gewichtsverlies) zouden bij de helft van de patiënten van bij het begin aanwezig zijn. (figuur 4, tabel3)
- Artralgieën bij 77% en artritis bij 44% van bij het begin. (figuur 4)
- Huidafwijkingen: Fotosensitieve rash komt voor bij 1/3-2/3 van de SLE-patiënten (vb de vlindervormige rash in het aangezicht bij 30%). Orale ulceraties komen bij 40% van de SLE-patiënten voor. Het raynaud-fenomeen zou bij 15-30% van de SLE-patiënten aanwezig zijn [13]. Ook alopecia, purpura en urticaria kunnen voorkomen.
- Neuropsychiatrische manifestaties zouden volgens een ander artikel bij 60% van de SLE-patiënten voorkomen. Hierbij zijn er dan symptomen aanwezig van aantasting van het centrale of het perifere zenuwstelsel [13].



Figuur 5: An algorithm for the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). (ANA = antinuclear antibody; ACR = American College of Rheumatology) [12].

Voorstel richtlijn voor de huisarts

Anamnese [3, 13] *(figuur 4, tabel 3)*

- vrouw tussen 15 jaar en 40 jaar?
- vermoeidheid?
- Gewichtsverlies?
- Koortsig?
- Gewrichtspijnen?
  (meestal symmetrisch en eerst ter hoogte van de vingers en de polsen)
- Medicamenteuze oorzaak uitgesloten?

Klinisch onderzoek [13] *(figuur 4, tabel 3)*

Huidafwijkingen: Fotosensitieve rash (discoïd, papulosquameus of annulair), vlindervormige rash in het aangezicht (de nasolabiale vouwen blijven altijd gespaard, niet jeukend, brandend of tintelend, zonder inflammatoire papels of pustels, zonder teleangiëctasieën) orale ulceraties die meestal pijnloos zijn, alopecia, raynaud-fenomeen, purpura, urticaria.

Labo
Als er van bovenstaande anamnestische en klinische tekens aanwezig zijn die 2 of meer orgaansystemen aantasten moeten ANA's bepaald worden (tabel3, figuur 5) Tegelijkertijd kunnen dan een cofo (verhoogde sedimentatie, normaal CRP, soms leukopenie, anemie of trombopenie) en de nierfunctie bepaald worden samen met een urine-onderzoek op proteïnurie .

Wanneer verwijzen?
De ACR beveelt aan dat zorgverstrekkers uit de eerstelijns geneeskunde een doorverwijzing naar de reumatoloog moeten overwegen als er uit bovenstaande tabel 3 van de symptomen of tekens aanwezig zijn die 2 of meer orgaansystemen treffen en als er daarbij een positieve ANA-test gevonden wordt [12].

2.2.3.3 Sclerodermie

Sclerodermie is een veralgemeende auto-immuunziekte die fibrosering van het bindweefsel veroorzaakt. Dit gebeurt vooral ter hoogte van de huid (sclerose), soms ook ter hoogte van het maag- en darmstelsel, de longen en de nieren. Tegelijkertijd treedt vernauwing op van kleine bloedvaatjes.

Er zijn twee grote subgroepen:

- Diffuse sclerodermie (30%): begint meestal met het raynaud-fenomeen waarna diffuse huidverhardingen ontstaan ter hoogte van de ledematen, het aangezicht en de romp. Later kunnen ook de longen, de nieren, het maag- en darmstelsel en de hartspier aangetast worden.
- Beperkte sclerodermie (70%): de huidaantasting is beperkt tot gebieden distaal van de ellebogen en de knieën. Het CREST-syndroom behoort hiertoe: Calcinosis (kalkafzettingen), raynaud-fenomeen, Esophagus (slokdarm) aantasting, Sclerodactylie, Teleangiëctasieën. Deze symptomen moeten niet allemaal aanwezig zijn om de diagnose te kunnen stellen. De huidaantasting komt hierbij soms ook in het aangezicht voor. Het raynaud-fenomeen bestaat dikwijls reeds 10 tot 15 jaar voor de fibrose verschijnt met orgaanaantasting [3].

Epidemiologie
Sclerodermie blijft een zeldzame ziekte met een grote methodologische variatie inzake correcte diagnosestelling en geografische verschillen. De bestaande gegevens hebben het over een prevalentie van 50-300 gevallen per 1 miljoen personen en een incidentie van 2,3-22,8 gevallen per 1 miljoen mensen per jaar [(14)]. Bij vrouwen zou de aandoening 7 tot 12 keer frequenter zijn dan bij mannen. De ziekte begint hoofdzakelijk tussen 35 en 65 jaar [3].

Labo-eigenschappen
ANA is positief bij 60-80% van de sclerodermie-patiënten [7]. Deze test heeft een sensitiviteit van 85% en een specificiteit van 54% voor sclerodermie [8].

Symptomatologie

Bevindingen	Diffuse sclerodermie				Beperkte sclerodermie			
	US	Frankrijk	Duitsland	Italië	US	Frankrijk	Duitsland	Italië
Raynaud	97	100	94,2	94	99	99	96,3	96
Aantasting gewrichten	98	70	56,6*	22	78	65	44,9*	16
↓mobiliteit slokdarm	67	79	60,3	69	67	63	59,2	55
Longfibrose	30	57	56,1	71+	37	30	20,8	53+

*deze waarde omvat patiënten met aantasting van spieren en gewrichten. +deze waarde omvat ook patiënten met geïsoleerde pulmonaire hypertensie.

Tabel 4: Clinical Findings in Patiensts with Scleroderma in Four countries. Data are from Meyer et al., Hunzelmann et al., and Ferri et al. (percentage of patients) [14]

Het is duidelijk dat het raynaud-fenomeen als 1 van de huidmanifestaties de meest voorkomende klacht is van systeem sclerose, bij meer dan 95% van de sclerodermie-patiënten [15]. Ook aantasting van de gewrichten en een verminderde slokdarmmobiliteit komen bij meer dan 50% van de SS-patiënten voor (tabel 4). Longfibrose komt ook voor bij een belangrijk percentage van de patiënten. Als we echter de andere literatuur mee in rekening brengen, komt aantasting van de longen pas in een later stadium voor. Meestal veroorzaakt het dan dyspnee of een droge hoest [15].

Er bestaat nog geen consensus over de verschillende vormen van deze ziekte en de bijhorende classificatiecriteria. Doch als huisarts moeten wij niet kunnen classificeren, wel kunnen herkennen.
De oudste classificatiecriteria zijn die van The American College of Rheumatology uit 1980. Deze zouden een sensitiviteit hebben van 100% voor diffuse sclerodermie en 33% voor de beperkte sclerodermie. De specificiteit zou 98% zijn [3].

A. Major criterion:
   Proximal scleroderma: symmetric thickening, tightening, and induration of the skin of the fingers and the skin proximal to the metacarpophalangeal or metatarsophalangeal joints. The changes may affect the entire extremity, face, neck, and trunk (thorax and abdomen).
B. Minor criteria:
   1. Sclerodactyly (only fingers and/or toes)
   2. Digital pitting scars or loss of substance of the digital finger pads (pulp loss) : depressed areas at tips of fingers or loss of digital pad tissue as a result of ischemia.
   3. Bilateral basilar pulmonary fibrosis

The patient should fulfill the one major criterion or two or more minor criteria to have systemic sclerosis.

Figuur 6: Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma) [3]

Volgens LeRoy and Medsger worden er te veel patiënten met sclerodermie gemist door de lage sensitiviteit van de criteria uit 1980. Daarom moet er volgens hen bij patiënten met raynaud een capillaroscopie gebeuren om de mate van de afwijkingen ter hoogte van de capillairen te bepalen.

Als er klinisch zichtbare capillaire teleangiëctasieën zijn, wordt de sensitiviteit 88,8%. Als hierbij ook een bepaling van auto-antilichamen gebeurt waarbij ANA's positief zijn, wordt de sensitiviteit 92% ipv 33% [16].

Een recent Europees initiatief omtrent sclerodermie is 'VEDOSS' (= Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis). Er gebeurde een uitgebreide bevraging bij experten naar de belangrijkste initiële symptomen van sclerodermie om deze aandoening zo snel mogelijk te herkennen. De 3 belangrijkste verschijnselen die hierbij naar voor kwamen waren 'raynaud-fenomeen, gezwollen vingers en een positieve ANF-test'. Een patiënt met raynaud zou volgens deze studie door de huisarts naar een reumatoloog verwezen moeten worden en zeker wanneer er ook sprake is van gezwollen vingers of een positieve ANF-test. De predictieve waarde van raynaud is nochtans eerder laag. Van 586 patiënten met raynaud die opgevolgd werden gedurende 9 jaren, ontwikkelde slechts 12,6% sclerodermie. Als de capillaroscopie abnormaal was bij iemand met raynaud en er werden SSc-specifieke auto-antilichamen gevonden, werd de waarschijnlijkheid 79,5% dat er binnen 9 jaar sclerodermie zou ontstaan [17].

	Criteria selected by experts
Criteria considered as having a high clinical relevance for the very early diagnosis of SSc	Raynaud's phenomenon Puffy swollen digits turning into sclerodactily Abnormal capillaroscopy with scleroderma pattern Positive anticentromere antibodies Positive anti-topoisomerase-1 antibodies
Criteria considered as leading to an early referral	Raynaud's phenomenon Puffy fingers Positive antinuclear antibodies

EUSTAR, European League Against Rheumatism Scleroderma Trial and Research; SSC, systemic sclerosis.

Tabel 5 : Final list of criteria determined and ratified by the EUSTAR [17].

Voorstel richtlijn voor de huisarts

Anamnese en klinisch onderzoek

- Een vrouw tussen 35 en 65 jaar [3]?
- raynaud [15](tabel 4)
- Huidveranderingen [(15,18)](tabel 4)
  - Diffuse zwelling van handen en vingers:
    vingers niet volledig kunnen strekken ('prayer sign')
  - Sclerodactylie: Verharding, verdikking van de huid aan de vingers
  - Teleangiëctasieën in het aangezicht, op de handen of de romp
  - Hyper- of hypopigmentatie
  - Putvormige littekens op de vingers en ulceraties met secundaire infectie
  - Kalkafzettingen in de huid of het subcutane weefsel
  - Verdunde lippen met moeilijk open krijgen van de mond
  - Verlies van rimpels en expressie in het aangezicht
  - Droge huid

- Myalgieën en artralgieën [15]
  - Pezen van handen, knieën of enkels die palpabel of hoorbaar schuren.
  - Geen vuist kunnen maken
- Gastro-intestinale manifestaties [18](tabel 4)
  Gastro-oesofagale reflux en dysfagie, anemie, ijzerdeficiëntie

Labo
ANA-test bij sterk klinisch vermoeden[(7,8)] (bij raynaud-fenomeen of bij zwelling vingers), cofo (soms verhoogde sedimentatie, trombocytopenie, anenie of ijzerdeficiëntie)

Wanneer verwijzen[17]?
Als raynaud aanwezig is samen met proximale sclerodernie (symmetrische zwelling en verdikking van de vingers) of met een positieve ANA-test. Aanwezigheid van de andere genoemde symptomen kunnen het vermoeden alleen maar versterken. 1 van de andere factoren moet doorverwezen worden.

2.2.3.4 Poly- en Dermatomyositis

Polymyositis is een ziekte waarbij de spieren ontsteken, waarschijnlijk ten gevolge van auto-immuunreacties. De eigenlijke oorzaak is nog niet bekend.
Wanneer polymyositis samengaat met een bepaald soort huidontstekingen spreekt men van dermatomyositis [19].

Epidemiologie
Er zijn heel weinig gegevens gekend. Uit een artikel van 2010 komen volgende cijfers. Voor alle types van dermatomyositis bestaat er een algemene incidentie van 10 gevallen per 1 miljoen personen. Deze aandoening zou 3x meer voorkomen bij vrouwen. Polymyositis zou 5x meer voorkomen bij vrouwen. De algemene prevalentie bedraagt 21 gevallen per 100 000 personen [19]. Polymyositis komt vooral voor op een leeftijd tussen 45 en 64 jaar en bij 80% van de dermatomyositis-patiënten begint de aandoening als ze ouder zijn dan 5O jaar [(20,21)].

Labo-eigenschappen
Een stijging van creatinine kinases (CK's) is de meest sensitieve labo-test die gerelateerd is met beschadiging van skeletspieren. Doch de specificiteit van deze test is eerder laag [22]. Uit een andere studie was af te lijden dat CK's in 100 % van de DM-gevallen gestegen waren [20], tot soms 50x de normale waarde [21]. Ook GOT's en GPT's waren hoger dan normaal bij respectievelijk 78% en 87% van de patiënten [20]. De leukocyten en het CRP zouden gestegen zijn bij meer dan 50% van de polymyositis-patiënten [21]. ANA's zijn slechts bij 30-80% van hen gestegen waardoor deze test geen plaats krijgt in de diagnostiek van dermato- en polymyositis [7].

Symptomatologie

In een studie die liep van 1996 tot 2006 werd de frequentie van de verschillende verschijnselen bepaald bij dermatomyositis.
De eerste klacht was een rash in het aangezicht bij 65% van de patiënten en spierzwakte bij 35% van de DM-patiënten. Bij 19% van de patiënten was er dysfagie aanwezig [20]. Omdat we het ook hier over een systeemaandoening hebben, kunnen constitutionele symptomen aanwezig zijn: ochtendstijfheid, vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts [21]. Huiduitslag is evenals bij andere systeemziekten ook bij deze aandoening iets waaraan aandacht moet geschonken worden. In 30% van de gevallen van dermatomyositis zou de huiduitslag de spierzwakte enkele weken tot maanden voorafgaan. In 60% van de gevallen gebeuren de huid- en spierveranderingen gelijktijdig [23].

De 2 belangrijkste huidverschijnselen zijn:

- Papels van Gottron: kleine platte rode of paarsrode bultjes symmetrisch op knokkels, ellebogen, knieën en enkels. Deze zouden bij 80% van de patiënten met DM aanwezig zijn [24].
- Heliotroop erytheem: acuut ontstane rode tot rood-paarse uitslag met zwellingen en schilfering in het gelaat, met name thv de oogleden, jukbeenderen, voorhoofd en slapen. Ook het V-vormig decolleté gebied is vaak aangedaan [24].

Andere huidmanifestaties die minder voorkomen:

- Teleangiëctasieën onderaan de nagels zouden bij 30-60% van de DM-patiënten voorkomen [24].
- Raynaud zou bij ongeveer 25% van de DM-patiënten voorkomen [24].

Spierzwakte is de hoofdklacht van patiënten met idiopatische inflammatoire myopathieën. Doch wat belangrijk is in de diagnostiek van polymyositis is binnen hoeveel tijd de spierzwakte is ontstaan. Meestal is deze ontstaan over een periode van 3 tot 6 maanden. Vervolgens moeten de karakteristieken van de spierzwakte bevraagd worden. Bij polymyositis is deze meestal symmetrisch, te beginnen bij de bekkenspieren. Terzelfder tijd of kort nadien ontstaan dezelfde klachten in de nek en de schoudergordel spieren. Het gaat vooral om de proximale spiergroepen.
Spierpijn en gewrichtspijn kunnen aanwezig zijn [22].

- Moeite om rechtop te staan vanuit gezeten positie
- Moeite met trappen opgaan
- Moeite met haar drogen of kammen

Andere spieren die kunnen aangetast worden:

- Oesofagale spieren en faryngeale spieren waardoor dysfagie kan ontstaan en dysfonie. Dysfagie bij het drinken of bij het eten van vloeibaar voedsel werd gerapporteerd bij 32-84% van de patiënten met polymyositis [24].

De diagnose kan gesteld worden door de aanwezigheid van de combinatie van een aantal symptomen.

1. Skin lesions
   - Heliotrope: red-purple edematous erythema on the upper palpebra
   - Gottron's sign: red-purple keratotic, atrophic erythema or macules on the extensor surface of finger joints
   - Erythema on the extensor surface of extremity joints, slight raised red-purple erythema over elbows or knees
2. Proximal muscle weakness (upper or lower extremity and trunk)
3. Elevated serum creatine kinase or aldolase level
4. Muscle pain on grasping or spontaneous pain
5. Myogenic changes on electromyography (short-duration, polyphasic motor unit potentials with spontaneous fibrillation potentials)
6. Positive anti-Jo-1 antibody test (histidyl-tRNA synthetase)
7. Nondestructive arthritis or arthralgias
8. Systemic inflammatory signs (temperature: more than 37°C at axilla, elevated serum C-reactive protein level or accelerated erythrocyte sedimentation rate of more than 20 mm per hour by Westergren)
9. Pathologic findings compatible with inflammatory myositis (inflammatory infiltration of skeletal evidence of active regeneration may be seen)

Patients presenting with at least one finding from item 1 and four findings from items 2 through 9 are said to have dermatomyositis (sensitivity, 94.1 percent and specificity of skin lesions against systemic lupus erythema and systemic sclerosis, 90.3 percent). Patients presenting with at least four findings from items 2 through 9 are said to have polymyositis (sensitivity, 98.9 percent and specificity of polymyositis and dermatomyositis against all control diseases combined, 95.2 percent) [24]

Figuur 7: Classification Criteria for Polymyositis and Dermatomyositis [25]

Voorstel richtlijn voor de huisarts

Anamnese en klinisch onderzoek

- Vrouw tussen 45 en 65 jaar [19,20,21]
- Vermagerd? Moe? Ziektegevoel? [21]
- Huidverschijnselen [24] (figuur 7)
  - Papels van Gottron
  - Heliotroop erytheem
  - Teleangiëctasieën onderaan de nagels
  - Raynaud
- Spierzwakte [22]
  - Moeite om rechtop te staan vanuit gezeten positie?
  - Moeite met een trap opgaan?
  - Moeite met haar drogen of kammen?
  - Sinds wanneer?
- Vaak verslikken?

Labo [20,21,22]

- CK's, transaminasen en cofo (leukocytose en CRP), bepalen wanneer óf 1 van de typische huidmanifestaties óf de hoger beschreven spierzwakte aanwezig is.

Wanneer verwijzen (figuur 7)?

1. Huidmanifestaties
   - Heliotroop erytheem
   - Papels van Gottron
2. Proximale spierzwakte ter hoogte van de bekkenspieren of schoudergordelspieren (moeite met rechtop staan vanuit gezeten positie, moeite met een trap opgaan of moeite met haar drogen of kammen)
3. Gestegen CK's of gestegen transaminasen (bepalen wanneer óf 1 van de typische huidmanifestaties óf de hoger beschreven spierzwakte aanwezig is.).
4. Spierpijnen bij inspanning of spontaan
5. Gewrichtspijnen of artritis
6. Systemische inflammatoire verschijnselen (t° > 37°C onder de oksel, gestegen CRP of gestegen sedimentatie)

Als 1 item van 1 positief is samen met item 2 zou al moeten doorverwezen worden met het vermoeden van dermatomyositis, zeker als er ook nog een factor van 3 tot 6 positief is. Als item 2 aanwezig is samen met 2 andere factoren van 3 tot 6 moet er doorverwezen worden met een vermoeden van polymyositis.

Punt 5 en punt 6 uit figuur 7 werden buiten beschouwing gelaten omdat een elektromyografie en bepaling van specifieke antistoffen bedoeld zijn voor diagnostiek in een gespecialiseerde setting. Wanneer tenminste 1 van beide huidmanifestaties aanwezig is samen met 4 items van 2 tot 6, kan de diagnose van dermatomyositis gesteld worden met een sensitiviteit van 94,1% en een specificiteit van 90,3% ten opzichte van huidmanifestaties bij SLE en sclerodermie. Patiënten met minstens 4 items van 2 tot 6 krijgen de diagnose van polymyositis met een sensitiviteit van 98,9% en een specificiteit van 95,2% ten opzichte van alle controle-aandoeningen. Om door te verwijzen met een vermoeden, moeten er niet zoveel items aanwezig zijn (figuur 7).

2.2.3.5 Mixed connective Tissue disease

Sommige bindweefselziektepatiënten hebben symptomen van zowel lupus als sclerodermie als van myositis enz. Deze aandoeningen zijn bijgevolg moeilijk te benoemen. Meestal worden zij "overlap-syndromen" genoemd. In 1969 merkten Sharp en medewerkers dat er een speciale vorm van overlap-syndroom bestaat met symptomen van lupus, sclerodermie, myositis en reumatoïde artritis. Intussen weet men ook dat het Sjögren-syndroom veel voorkomt bij MCTD.
Nog steeds is er discussie of deze aandoening wel van de andere overlap-syndromen moet onderscheiden worden. De meesten nemen echter het bestaan van deze ziekte als aparte vorm aan [26].

Epidemiologie

MCTD is een zeldzame ziekte. De meest recente cijfers komen uit een studie van Noorwegen. De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte opduikt is 37,9 jaar. De

incidentie in Noorwegen tussen 1996 en 2005 was 2,1 per miljoen per jaar. De verhouding vrouwen-mannen was 3:1 [27].

Labo-eigenschappen

In een studie met 46 patiënten die de diagnose van mixed connecitve tissue disease hadden gekregen, had 100% van deze patiënten een positieve ANA-test, 78% had een hypergammaglobulinemie en 57% had een positieve reumafactor [28].

Symptomatologie

Uit een studie van 47 patiënten met gestegen anti-ribonucleoproteïnen (RNP) antilichamen en dus de diagnose van mixed connective tissue disease, kwamen volgende percentages voor de verschillende symptomen. In deze studie werd duidelijk beschreven welke symptomen van bij het begin aanwezig waren en welke er pas later bij kwamen. Zo weten we onmiddellijk waar we als huisarts aandachtig moeten voor zijn [29].

Clinical characteristic†	On initial presentation	At time of diagnosis	Cumulative findings	At most recent evaluation
Raynaud's phenomenon	74	89	96	60
Arthritis/arthralgia	68	85	96	38
Esophageal hypomotility	9	47	66	34
Pulmonary dysfunction	0	43	66	47
Swollen hands	45	60	66	17
Myositis	2	28	51	6
Skin rash	13	30	53	11
Leukopenia/ lymphopenia	9	30	53	13
Sclerodactyly	11	34	49	43
Pleuritis/pericarditis	19	34	43	6
Pulmonary hypertension	0	9	23	21
Nervous system disease	0	0	17	17
Diffuse sclerosis‡	0	4	19	17
Renal disease	0	2	11	2

* Values are the percent of patients.
† See Table 2 for information on criteria for defining the presence of various characteristics.
‡ All patients with diffuse sclerosis had sclerodactyly and are also included in that category.

Tabel 6: Longitudinal clinical characteristics of the 47 patients with mixed connective tissue disease [29].

De belangrijkste symptomen die zich van bij het begin zouden manifesteren, zijn raynaud (74%), artralgieën of artritis (68%) en gezwollen handen (45%) (tabel 6).

Een andere studie uit 1980 volgde gedurende 12 jaren patiënten met MCTD. Dit artikel geeft enkel cumulatieve percentages weer voor verschillende symptomen.

Huidmanifestaties [28]:

- zwelling vingers, sclerodactylie (50%)
- periunguale teleangiëctasieën (46%)
- alopecia (46%)
- dyspigmentatie (28%)
- fotosensitiviteit (28%)

Raynaud (93%)
Artritis of artralgie (91%)
Milde myalgie, vermoeidheid en spierzwakte (57%)
Adenopatie (43%)

Onderstaande meest gebruikte classificatiecriteria van Kasukawa (JMHW 1987) zouden een sensitiviteit hebben van minstens 87% en een specificiteit van minstens 87% [26].

Common symptoms
- Raynaud's phenomenon
- Swollen fingers or hands

Anti–U1 small nuclear RNP positive

Mixed findings
- Systemic lupus erythematosus–like findings
  - Polyarthritis
  - Lymphadenopathy
  - Facial erythema
  - Pericarditis or pleuritis
  - Leukopenia (<4,000/mm^3) or thrombocytopenia (<100,000/mm^3)
- Systemic sclerosis–like findings
  - Sclerodactyly
  - Pulmonary fibrosis, restrictive changes of the lung (forced vital capacity <80% of predicted), or reduced carbon monoxide diffusing capacity (<70% of predicted)
  - Hypomotility or dilatation of esophagus
- Polymyositis-like findings
  - Muscle weakness
  - Elevated serum level of muscle enzymes (creatine kinase)
  - Myogenic pattern on electromyogram

Diagnosis
1. Presence of 1 or both common symptoms
2. Positive anti–U1 snRNP antibody
3. Presence of 1 or more findings in at least 2 of the 3 disease categories under "mixed findings"

MCTD will be diagnosed when all 3 conditions are fulfilled.

Tabel 7: Preliminary diagnostic criteria for the classification of mixed connective tissue disease [26].

Voorstel richtlijn voor de huisarts

Anamnese en klinisch onderzoek

- Vrouw tussen 20-50 jaar [27]
- Algemene vermoeidheid of spierzwakte?
- Gewrichtspijnen of tekens van polyartritis?

Huidmanifestaties [28] (tabel 6):

- Raynaud
- zwelling vingers, sclerodactylie
- periunguale teleangiëctasieën
- alopecia
- vlindererytheem

Labo [28]

ANA, cofo, CK's (wanneer raynaud of een zwelling van de vingers aanwezig is)

Wanneer verwijzen (tabel 7)?

A. Gemeenschappelijke symptomen
   - Raynaud
   - Zwelling vingers
B. ANA positief
C. Gemengde symptomen
   - SLE-achtige bevindingen
     - Polyartritis
     - vlindererytheem
   - Sclerodermie bevindingen
     - sclerodactylie
   - PM-bevindingen
     - Spierzwakte

Als 1 van de 2 gemeenschappelijke symptomen positief is met een positieve ANA-test zou al moeten doorverwezen worden met een vermoeden van sclerodermie. Dit werd reeds hogerop besproken.

2.3 Onderzoeksvraag: ANA

Wanneer moet de huisarts een antinucleaire factor aanvragen?
Wat moet er gebeuren als deze test positief is, in hoeverre heeft deze test een positieve predictieve waarde?

2.3.1 Methode

Een uitgebreide cebam-search met als zoekterm 'antinuclear antibody test' of antinuclear antibody testing'. Bij een zoektocht via pubmed werden de meest recente en relevante reviews geselecteerd.

2.3.2 Uitwerking

Antinucleaire antilichamen die gericht zijn tegen een grote waaier aan nucleaire antigenen werden gedetecteerd in het serum van patiënten met reumatische en niet-reumatische ziektes, alsook bij patiënten met ondefinieerbare klinische syndromen. Het hangt af van welke cut-off waarde het labo gebruikt om te kunnen definiëren dat een ANA-titer te hoog is. Hoe lager de cut-off waarde is die gebruikt wordt, hoe hoger de sensitiviteit en hoe lager de specificiteit van de test. Blijkbaar gebruikt de overgrote meerderheid (60%) van de labo's de laagste cut-off waarde [7]. Er moet dus rekening gehouden worden met de mogelijkheid van vals positieve testen. Deze test is ook positief bij andere auto-immune aandoeningen, bij een maligniteit of bij chronische lever- en nieraandoeningen [11]. 5-7% van de gezonde mensen zou ook een positieve ANA-test (verdunning 1:160) hebben. In een algemene populatie zou 32% van de gezonde mensen een positieve ANA-test hebben, als het over een verdunning van 1:40 gaat (tabel 8).

Cutoff dilution	Percent of normal persons positive
≥1:40	20–30
≥1:80	10–12
≥1:160	5
≥1:320	3

Data from Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. Arch Pathol Lab Med 2000;124:71–81.

Tabel 8: Effect of cutoff dilution of positieve ANA results in normal persons [7].

In tabel 9 staat de veralgemeende sensitiviteit en specificiteit van de ANA-test voor de verschillende systeemziekten. Deze cijfers zijn een samenvatting van heel wat studies die gebeurd zijn rond deze test [8].

Disease	No. studies considered	Sensitivity overall (%)	Specificity				Likelihood ratio	
			Other CTD (%)	Non-CTD rheumatic (%)	Healthy (%)	Overall (%)	Pos	Neg
SLE	21	93	49	75	78	57	2.2	0.11
SSc	30	85	44	75	71	54	1.86	0.27
PM-DM	14	61	52	91	82	63	1.67	0.61
Sjögren's	16	48	44	91	71	52	0.99	1.01
Raynaud's†	12	64	48	8	15	41	1.08	0.88
JCA	21	57	na	na	na	39	0.95	1.08
JCA with uveitis	21	80	na	na	na	53	1.68	0.39
RA	14	41	38	85	82	56	0.93	1.06

* na = data not available; see table 1 for additional definitions.
† These values refer to the ability of the ANA to distinguish secondary from primary Raynaud's phenomenon.

Tabel 9: Diagnostic test accuracy of the antinuclear antibody for major rheumatic diseases [8].

SLE: de meeste mensen met een positieve ANA-test hebben geen SLE (positieve predictieve waarde van 11%). Een negatieve ANA-test helpt om SLE uit te sluiten gezien de hoge sensitiviteit. Patiënten met een lage pre-test waarschijnlijkheid door de afwezigheid van klinische symptomen hebben een grotere kans dat de test vals-positief is. De ANA test is de beste initiële labo-test bij het vermoeden van SLE. Doch het is noodzakelijk dat er een duidelijk klinisch vermoeden is.

Sclerodermie: Bij patiënten met een vermoeden van deze aandoening op basis van de kliniek, moet een ANA test gebeuren. Als deze test negatief is, moet aan andere fibroserende ziektes gedacht worden.

PM/DM: een positieve ANA-test bij patiënten met een verdachte kliniek geeft weinig evidentie dat een patiënt effectief deze ziekte zou hebben. Deze test is dus niet erg nuttig voor de diagnose voor PM of DM. Een negatieve test bij dergelijk vermoeden, moet de arts aanzetten tot verder zoeken naar andere mogelijke oorzaken.

Sjögren syndroom: De ANA-test is niet bruikbaar voor het stellen van de diagnose van SS. Een positieve test bij het vermoeden van de aandoening moet wel aanzetten tot het uitsluiten van andere systeemziekten.
MCTD: Bij het vermoeden van deze aandoening moet een ANA-test gebeuren met daarbij een test voor anti-RNP. Als deze positief zijn, kan de diagnose van MCTD gesteld worden [8].

Voorstel richtlijn voor de huisarts
Wanneer als huisarts ANA's bepalen [30]?

- Vrouw rond de menopauze met droge ogen of droge mond sinds 3 maanden.
- Raynaud-fenomeen
- Proximale sclerodermie: symmetrische zwelling en verdikking van de vingers. Zeker als er bij één van bovenstaande verschijnselen ook artritis-klachten of hinderlijke vermoeidheidsklachten aanwezig zijn.
- Vrouw tussen 30 en 40 jaar met de aanwezigheid van anamnestische en klinische tekens uit tabel 3 die 2 of meer orgaansystemen aantasten [12].

Wanneer verwijzen?
Een ANF mag pas aangevraagd mag worden bij een duidelijk klinisch vermoeden omdat het aantal vals-positieve testen anders veel te hoog zou zijn. Indien de test positief is nadat hij werd aangevraagd volgens bovenstaande aanwijzingen, is verwijzing naar een reumatoloog op zijn plaats.

2.4 Onderzoeksvraag: Raynaud

Komt het raynaud-fenomeen vaak voor binnen de huisartsenpraktijk?
Hoe groot is de kans dat raynaud secundair voorkomt ten gevolge van een systeemaandoening? Wat moet je als huisarts bevragen en ondernemen bij een patiënt met raynaud wil je een systeemaandoening kunnen uitsluiten?
Wanneer moet je een patiënt met raynaud verwijzen naar een reumatoloog?

2.4.1 Methode

Een Cebam-search met als zoekterm 'raynaud'. Bruikbare informatie gevonden in de databank van Evidence-Based Medicine Guidelines, Guideline Finder UK, Clinical Knowledge Summaries en National Guideline Clearinghouse. Om meer cijfergegevens te bekomen, gebeurde ook een medline-search met als Mesh-termen: Raynaud's Phenomenon, connective tissue diseases, predictors of Secondary diseases. De meest recente en meest relevante systematic reviews werden geselecteerd.

2.4.2 Uitwerking

Raynaud is een episodische vasoconstrictie die resulteert in:

- Bilaterale, symmetrische of asymmetrische bleekheid van vingers en/of tenen of een blauw-paarse verkleuring (ischemie), gevolgd door
- Roodheid (hyperemie)

Bleekheid en/of cyanose gaan vaak gepaard met koude en gevoelloze vingers, roodheid gaat vaak gepaard met pijn en tintelingen.

Deze episodes kunnen uitgelokt worden door:

- Blootstelling aan koude
- Trillingen, of
- Emotionele stress [18]

Idiopatische of primaire raynaud komt voor bij vrouwelijke adolescenten op een gemiddelde leeftijd van 14 jaar, zonder dat het geassocieerd is met ischemische complicaties zoals hevige pijn, ulceraties of microvasculaire veranderingen die te zien zijn op capillaroscopie. Secundaire raynaud ontwikkelt zich gemiddeld vanaf 37 jaar [(15,31).]

De prevalentie van het raynaud-fenomeen zou gemiddeld 3-5% zijn in de meeste studies [32]. In een meta-analyse van 1998 werden 639 patiënten opgenomen met een primair raynaud-fenomeen. Hieruit bleek dat de gemiddelde leeftijd waarop dit verschijnsel zich manifesteerde 33,6 jaar was. Slechts 12,6% van de patiënten ontwikkelde na verloop van tijd een secundaire aandoening. Bijna 100% van deze aandoeningen waren chronische inflammatoire bindweefselziekten of reumatoïde artritis. Sclerodermie omvatte 65% van deze systeemziekten. Vanaf het begin van het raynaud-fenomeen duurde het gemiddeld 10,4 jaren voor er een secundaire aandoening ontstond. De beste predictors voor het eventueel ontstaan van een dergelijke systeemziekte bij de aanwezigheid van raynaud waren de aanwezigheid van: abnormale capillairen ter hoogte van de nagels, teleangiëctasieën, gezwollen vingers of sclerodactylie. Een positieve ANA-test had slechts een positieve predictieve waarde van 30% [33].

Een positieve ANA-test bij een patiënt met het raynaud-fenomeen verhoogt het risico op ontwikkeling van een geassocieerde systeemziekte van 19% naar 30%. Een negatieve ANA-test, verlaagt de likelihood van 19% naar 7% [8].

Voorstel richtlijn voor de huisarts

Wat bevragen bij raynaud [34]?

- Familiale anamnese voor RA of systeemaandoening
- Fotosensitiviteit of vlindervormige rash aangezicht
- Artritisklachten
- Zwelling vingers met ‘prayer-sign’ en verdikking van de huid
- Droge mond of droge ogen
- Proximale spierzwakte thv schouders of heupen
- Algemene vermoeidheid, ziektegevoel of vermagering

Labo:

cofo, CRP, leverfunctie, ANF, RF, CK’s en nierfunctie samen met een urine-onderzoek. (Bij raynaud met complicaties en bij aanwezigheid van 1 van bovenstaande symptomen)

Wanneer verwijzen?

- Raynaud met ischemische complicaties zoals hevige pijn, ulceraties of zichtbare teleangiëctasieën ter hoogte van het nagelbed.
- Bij vermoeden van onderliggende systeemaandoening (= aanwezigheid van één van bovenstaande symptomen of positieve ANF)

3. Onderzoek

3.1 Inleiding

Tijdens mijn literatuurstudie, werd duidelijk dat er in België nog geen cijfers bekend zijn over incidentie/prevalentie van de verschillende chronische inflammatoire bindweefselziekten. Zelfs voor Europa zijn er geen gegevens terug te vinden. Bij het zoeken naar een antwoord op de eerste onderzoeksvraag, bleek er slechts een beperkt aantal artikels beschikbaar te zijn in de literatuur.

Er is wereldwijd amper onderzoek gedaan naar diagnostiek en verwijzing van patiënten met systeemziekten binnen de eerste lijn. Als toekomstig huisarts was dat hetgene wat ik wou te weten komen. Ik besloot daarom zelf een eerste exploratie te doen omtrent de onderzoeksvragen, als mogelijke aanzet tot verder onderzoek.

3.2 Opzet en onderzoeksvragen

De algemene onderzoeksvraag “hoe bieden systeemziekten zich aan in de huisartsenpraktijk?” werd als volgt geconcretiseerd: ‘Bij wie komen patiënten met een systeemziekte terecht bij aanvang van hun klachten? Met welke klachten stappen patiënten met een systeemziekte naar de huisarts? Hoe wordt er op hun klachten gereageerd? Wat wordt er bevraagd? Welke onderzoeken worden er gedaan? Naar wie worden ze doorverwezen? In welke mate tasten deze systeemziekten hun dagelijks leven aan op het moment van de diagnose?’

Uit het literatuuronderzoek werd duidelijk welke aandachtspunten belangrijk zijn in de anamnese en het klinisch onderzoek om te achterhalen of er eventueel een systeemaandoening aanwezig zou kunnen zijn. Deze gegevens werden gebundeld tot een praktische richtlijn voor de huisarts. Deze moet getoetst worden aan de verhalen van de ondervraagde patiënten. Komt de symptomatologie in de praktijk overeen met deze uit de literatuurstudie en is het mogelijk om chronische inflammatoire bindweefselziekten als huisarts op basis hiervan tijdig te herkennen?
Zou er een efficiëntere ‘case finding’ gebeuren als de verschillende geïnterviewde patiënten doorverwezen zouden worden volgens de voorgestelde richtlijn?

3.3 Doelgroep

Om een antwoord te vinden op de verschillende onderzoeksvragen en om een algemeen beeld te krijgen over hoe het begin van het ziekteproces tot het moment van diagnostiek bij patiënten met een chronische inflammatoire bindweefselziekte verloopt , is een algemene rondvraag nodig bij deze patiënten.
Daarom werd besloten om mensen met sjögren, SLE, sclerodermie, poly - of dermatomyositis of mixed connective tissue disease te interviewen.

Alleen zij kunnen vertellen welke klachten ze hadden, wat ze daarmee deden en welke dokters ze consulteerden. Omdat het belangrijk was dat ze zich vooral het begin goed herinnerden, werden alleen patiënten geïnterviewd die de diagnose van één van de bovengenoemde aandoeningen gekregen hadden de laatste 3 jaren. Deze manama gaat enkel over volwassenen, daarom moesten de patiënten die geïncludeerd werden, ouder zijn dan 16 jaar.

3.4 Exploratieve, kwalitatieve methode

Er werd gekozen voor een exploratief onderzoek omdat er geen eerder onderzoek gebeurd is in België. Hierdoor is er geen beschikbare probleemstelling waar kan van uitgegaan worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de incidentie en prevalentie van deze aandoeningen in de huisartsenpraktijk. Komen deze patiënten wel eerst terecht bij de huisarts? Hoelang het duurt voor de diagnose gesteld wordt? Hoeveel artsen werden ondertussen geconsulteerd? Wat is de invloed van hun aandoening op hun dagelijks functioneren?

Gezien dit onderzoek een eerste exploratie is, kon het niet van bij het begin afgebakend worden en zal er ook niet geconcludeerd worden met cijfers. Er werd gekozen voor kwalitatieve onderzoeksmethoden. Het is de bedoeling dat er een aantal voorlopige algemene bevindingen naar voor geschoven worden om zo onderwerpen af te bakenen voor verder onderzoek.

Het onderzoek ging van start vanaf 1 september 2011. Mijn promotor, Prof. Dr. Westhovens, zou patiënten die de eerstvolgende maanden op controle kwamen en de diagnose van een chronische inflammatoire bindweefselziekte gekregen hadden de laatste 3 jaren, vragen of ze wilden meewerken aan het onderzoek. Zelf contacteerde ik ook andere reumatologen, dermatologen en huisartsen met de vraag of ze hetzelfde wilden doen. Wanneer patiënten de toestemming gaven aan hun arts, en een informed consent ondertekenden (bijlage 1), kreeg ik hun gegevens om hen vervolgens te contacteren. Ik maakte een afspraak met elk van hen om een uitgebreid interview te doen. Het onderzoek liep tot maart 2012. Uiteindelijk vond ik 20 patiënten bereid om mee te werken.

De interviews werden altijd door mezelf afgenomen en waren exploratieve, informatie-verzamelende diepte-interviews. Er werd getracht zo nauwkeurig mogelijk de ziektegeschiedenis weer te geven. Dit gebeurde door enerzijds de patiënten zelf hun verhaal te laten doen en anderzijds bijkomende gerichte vragen te stellen als de antwoorden van vooropgestelde vragen of onderwerpen nog niet aan bod gekomen waren. De verschillende interviews werden digitaal opgenomen zodat antwoorden nauwkeurig verwerkt konden worden.

3.5 Kwaliteit/beperkingen van het onderzoek

De retrospectieve registratie was niet altijd even optimaal en er was sprake van bias door de patiënt. Gezien de diagnose de laatste 3 jaren moest gesteld zijn, konden de patiënten zich meestal vrij gedetailleerd herinneren hoe het begin van hun aandoening zich gemanifesteerd had en wat ze ondernomen hadden. De eerste klachten en de geconsulteerde artsen werden goed benoemd.

Het moment van aanvang van die klachten, het eerste consult bij een arts, het aantal raadplegingen en de inhoud van de bevraging door de artsen, konden de meeste ondervraagden zich moeilijker herinneren. Bovendien ging het over een subjectieve beleving van symptomen en de daaraan gekoppelde gevolgen. Waar sommige mensen hun klachten dramatiseerden, hebben anderen deze juist veel langer genegeerd. Dit gevoel kon niet in rekening gebracht worden in de verwerking van de interviews.

Ik nam al de interviews af en probeerde neutraal te zijn in de vraagstelling en in de registratie van de gegevens. Toch is er sprake van bias door de onderzoeker. De interviews verliepen vlotter naarmate het onderzoek vorderde. Er werd geprobeerd de mensen geen antwoorden in de mond te leggen en zoveel mogelijk open vragen te stellen. Toch was het soms moeilijk om de nodige gegevens te verzamelen en was het noodzakelijk om de registratie vooral te baseren op gericht gestelde vragen. Doordat de interviews digitaal opgenomen werden, kon de registratie wel nauwkeuriger gebeuren en vanuit een neutraler standpunt.

Het onderzoek is eerder kleinschalig door verschillende factoren. Eerst en vooral heb ik het over aandoeningen die eerder zeldzaam zijn. Bovendien werd de omvang van de beschikbare patiëntengroep nog enorm terug gedrongen door deze bijkomende limieten op te leggen. Het moesten volwassen personen zijn, ouder dan 16 jaar en de diagnose moest gesteld zijn de laatste 3 jaren. In de periferie is het aantal reumatologen beperkt, bovendien waren niet al de gecontacteerde artsen bereid om mee te werken. Ook niet alle patiënten die in aanmerking kwamen voor het onderzoek, zagen het zitten om zich te laten interviewen. Doordat het onderzoek zo kleinschalig is, kunnen de resultaten niet geëxtrapoleerd worden naar de ganse populatie. Maar dit was ook niet de bedoeling van het onderzoek.

3.6 Resultaten en bespreking

Stappen patiënten met hun eerste klachten naar de huisarts?
Eén van de geïnterviewde patiënten had geen huisarts. Van de 19 andere patiënten stapten er 15 met hun klachten eerst naar de huisarts. 4 patiënten gingen met een voor hen verontrustende huiduitslag onmiddellijk naar de dermatoloog. Bij 3 van hen was huiduitslag ook de enige klacht op dat moment.

Bij 15 van de 19 onderzoekspatiënten was de huisarts de spilfiguur tussen de patiënt en andere specialisten. De 12 sclerodermie – , sjögren – en polymyositispatiënten waren over het algemeen ouder dan de lupuspatiënten. 9 van hen werden minstens 10

en meestal zelfs 20 jaren opgevolgd door hun huisarts. 4 patiënten zagen hun huisarts minder dan 1x/jaar. Het was één van deze laatst genoemde patiënten die met huiduitslag onmiddellijk naar de dermatoloog ging zonder er iets van te vermelden aan de huisarts.

De 7 lupuspatiënten die een huisarts hadden, werden ook minstens 10 jaren opgevolgd door de huisarts. 4 van hen zagen de huisarts geen 1x/jaar, ook omdat ze jonger waren. 2 van de 3 patiënten die met de eerste klacht naar de dermatoloog gingen, behoorden tot deze laatste groep patiënten die hun huisarts amper zagen. Uit deze resultaten blijkt dat patiënten met een chronische inflammatoire bindweefselziekte wel degelijk eerst bij de huisarts terecht komen met hun klachten. Van de 19 patiënten die een huisarts hadden, werden er 16 minstens 10 jaren door hem opgevolgd. Het bleek ook wel dat er 7 van deze 16 patiënten minder dan 1x/jaar bij hun huisarts gingen.

Er werden telkens 8 klachten bevraagd die bij de verschillende systeemziekten aanwezig kunnen zijn. Soms waren ze aanwezig, soms niet. Zelden herinnerden de patiënten zich dat deze zaken actief bevraagd werden bij de huisarts.

Wat doorverwijzing betreft is dit onderzoek te kleinschalige om volwaardige besluiten uit af te leiden. De sclerodermie -patiënten zagen gemiddeld 1,8 specialisten voor ze bij de reumatoloog terecht kwamen. De sjögren -patiënten gemiddeld 5,6 specialisten, de lupuspatiënten 1,6 specialisten en de polymyositis - patiënten gemiddeld 3 specialisten. De patiënte die én sjögren én sclerodermie had, werd hier buiten beschouwing gelaten. Binnen dit onderzoek kon wel een verschil opgemerkt worden tussen de verschillende chronische inflammatoire bindweefselziekten. Het waren vooral sjögren – en polymyositispatiënten die bij heel wat specialisten langs gingen voor ze uiteindelijk geholpen werden door de reumatoloog. De lupuspatiënten zagen over het algemeen het minste aantal specialisten. De huiduitslag die bij 6 van de 8 lupuspatiënten aanwezig was, zorgde ervoor dat deze mensen bij een dermatoloog terechtkwamen die meestal zorgde voor de verdere opvang (bijlage 2).

Welke waren de eerste klachten van de verschillende patiënten en vonden ze deze vernoemenswaardig?

Sclerodermie	
Context eerste klachten	**Korte omschrijving**
Reeds jaren pijnlijke raynaud aan beide handen + wonde die niet genas	Pijnlijke raynaud Dikke vingers met kloven Wonde vinger die niet genas
Eerst dubbel zicht, pas 4 jaren later gewrichtsklachten met hevige vermoeidheid en constitutionele symptomen.	Dubbel zicht
Acute vermoeidheid. Plots geen 50 meter meer kunnen stappen. Doodop zijn met ernstige klachten van dyspnee. Last van de maag. Haar eten verteerde precies niet.	Maagklachten Acute vermoeidheid Acute dyspnee
Sinds 2 jaar raynaud die gepaard ging met heel veel pijn. Bruine plekken op handen, ellebogen, armen en knieën. Verhardingen in de huid. Altijd een hele droge huid gehad.	Pijnlijke raynaud Huiduitslag voorarmen met verhardingen in de (droge) huid
Sinds jaren gewrichspijnen thv beide schouders en rugklachten, vooral bij inspanning. Na een tiental jaren ook raynaud die gepaard ging met pijnlijke en droge handen.	Artritis-klachten sinds jaren Droge ruwe handen met kloven. Raynaud na 10-tal jaren
Sinds 18-tal jaren raynaud. Ook sinds lange tijd gewrichtspijnen, vooral de beide schouders. Op het moment van 1e consult last van zwelling van de vingers die de fijne motoriek bemoeilijkte. Een 7-tal jaren later pijnlijke voeten met acute functio laesa door kalkafzettingen.	Raynaud Gewrichtspijnen Zwelling vingers met verstijving
Sinds 30-jarige leeftijd witverkleuring vingers en tenen. Gewrichtsklachten sinds 10-tal jaren, vooral de vingers, rechter heup, polsen. Minder kracht in handen, flessen niet open krijgen, dingen uit handen laten vallen. Handen waren droog en opgezwollen en voelden stram aan. Ook minder kracht in linker arm. Gevoel dat deze sliep. Hevige klachten van allergie en chronische hoest. Zware vermoeidheid	Raynaud Gewrichtspijnen Zwelling vingers met verstijving vermoeidheid

Tabel 10: overzicht van de eerste klachten bij de geïnterviewde sclerodermie-patiënten.

Raynaud' was de eerste klacht bij 4 van de 7 patiënten. Bij 1 patiënte kwam deze klacht er pas na jaren gewrichtsklachten maar wel een 5-tal jaren voor de diagnose gesteld werd. De andere 2 patiënten hadden een atypisch acuut verloop van sclerodermie. Bij de ene patiënte was er een acuut dubbel zicht aanwezig en bij de andere acute dyspnee. Beide een reden voor de huisarts om deze patiënten onmiddellijk door te verwijzen.

Het viel op tijdens de interviews dat raynaud geen vermeldenswaardige klacht is voor mensen. De 5 patiënten waarbij raynaud-klachten aanwezig waren, maakten zich daar geen zorgen in. Het manifesteerde zich minstens 5 jaren voor de diagnose van sclerodermie en ze hadden het hoogstens ter loops even gemeld.
Buiten de 2 acute gevallen, behoorden de klachten die voorkwamen bij de andere patiënten tot de meest typische voor sclerodermie. Volgens de literatuur hadden we als huisarts bij het optreden van de raynaud-klachten reeds een ANF mogen bepalen.

Sjögren	
Context eerste klachten	**Korte omschrijving**
Droge mond, gepaard gaande met slechte smaak. Moeilijk kunnen spreken door droogte mond. Een jaar later werden per toeval droge ogen ontdekt bij de oogarts, doch patiënt had hier geen last van.	Droge mond met veranderde smaak Na 1 jaar droge ogen: gediagnosticeerd door oogarts
Voortdurend wit speeksel in de mond dat vies smaakte en waardoor mond plakte. Vooral spreken was moeilijk. Acute moeheid. Ze viel voortdurend in slaap. Een beetje later kreeg ze pijnlijke knieën en enkels waardoor het veel langer duurde om 's morgens uit haar bed te geraken.	Droge mond met veranderde smaak Acute vermoeidheid Artritisklachten knieën en enkels
Chronische rugpijnen en pijn in de hals. Droge, pijnlijke lippen, pas 7 jaar later echt een pijnlijke tong, gehemelte en lippen waardoor alles slecht smaakte. Op dat moment al 2 jaar pijnlijke brandende en prikkende ogen.	Gewrichtspijnen en pijn in de hals. Na 5 jaar: brandend en pikkend gevoel ogen Na 7 jaar: Droge en pijnlijke lippen.
Sinds 30-jarige leeftijd witverkleuring vingers en tenen. Gewrichtsklachten sinds 10-tal jaren, vooral de vingers, de rechter heup en polsen. Minder kracht in handen, flessen niet open krijgen, dingen uit handen laten vallen. Handen waren droog en opgezwollen en voelden stram aan. Ook minder kracht in linker arm. Gevoel dat deze sliep. Hevige klachten van allergie en chronische hoest. Zware vermoeidheid. Pas 2 jaar later echt last van droge mond en droge ogen.	Raynaud Gewrichtspijnen Zwelling vingers met verstijving Vermoeidheid Na 2 jaar: droge mond en droge ogen

Tabel 11: overzicht van de eerste klachten bij de geïnterviewde sjögren-patiënten.

Droge mond was bij 2 patiënten één van de eerste klachten. Bij de andere 2 patiënten waren er reeds jaren gewrichtspijnen aanwezig. Bij de 4 patiënten duurde het minstens een aantal weken voor ze er iets van vertelden aan de huisarts. 2 van deze sjögren-patiënten vertelden het maar terloops tijdens een controle bij de huisarts op een moment dat ze er al hinder van ondervonden. Wanneer het juist begonnen was in mindere mate, konden ze zich niet herinneren. Bij 2 patiënten begon de aandoening met gewrichtsklachten. Ook zij vonden dit jarenlang niet noemenswaardig. Sinds wanneer ze last hadden beginnen krijgen van droge ogen, konden ze vaak nog moeilijker zeggen. Wel konden ze ongeveer zeggen wanneer het zo erg was dat ze er iets van vertelden aan een arts.

In 2 van de gevallen ging er veel tijd over de verschillende symptomen. Toch was een combinatie van minstens 2 symptomen eerder aanwezig dan het moment waarop de diagnose gesteld werd. Op dat moment zouden we als huisarts een bloedname kunnen doen. De bijkomende klachten behoorden, na toetsing aan de literatuurstudie, tot de meest typische klachten voor sjögren.

Lupus	
Context eerste klachten	**Korte omschrijving**
Huiduitslag, rode plekken in de hals, 3 maanden later pijnlijke gewrichten en acute vermoeidheid. Toen ook vlindervormige uitslag in het aangezicht	Huiduitslag Na 3 maanden: gewrichtspijnen Na 3 maanden: acute vermoeidheid
Eerst acute vermoeidheid samen met gewrichtspijnen, pijn over ganse lichaam. Pas 3 maanden later terug gekomen van vakantie met rode uitslag in aangezicht en rode vlekken over het ganse lichaam. Toen ook gezwollen vingers met kloven.	Acute vermoeidheid Gewrichtspijnen 3 maanden later na zonvakantie huiduitslag
Na een operatie pijn over ganse lichaam. Pijnlijke stramme spieren en gewrichten. Een maand later tijdens de zomer last van zonovergevoeligheid. Jeukende roodheid op de borstkas en armen. Ook de buik werd rood na blootstelling aan de zon.	Gewricht- en spierpijnen Huiduitslag door de zon, een maand later
Gewrichtspijnen sinds jaren (ellebogen, knieën, vingers). Acute oedemen ter hoogte van gezicht en onderbenen. Dit ging gepaard met acute vermoeidheid.	Sinds jaren artritis-klachten Acute oedemen Acute vermoeidheid
Sinds jaren raynaud. Tijdens een zonvakantie zware opstoten van tranende ogen, hoofdpijn, misselijkheid en spierpijnen. Ze kreeg toen ook vlekken op haar gezicht, neus en wangen. De vlekken op haar wangen gingen weg na een tijdje (als ze uit de zon bleef) maar de vlekken op haar neus bleven.	Raynaud sinds jaren Uitslag in aangezicht na zomervakantie Acuut spierpijnen
Huiduitslag op de handen met een paar weken later acute verlammingsverschijnselen van de mond en oogleden. Nog een maand later jeukende huiduitslag op schouders en gezicht na het zonnen. Tegelijkertijd verminderde kracht in rechterarm en slapend gevoel in deze arm.	Huiduitslag beide handen Acute verlammingsverschijnselen mond en oogleden Huiduitslag gezicht en schouders in de zomer.
Zonovergevoeligheid van het aangezicht tijdens zonvakantie in de winter. Na 3-tal jaren pijnlijke PIP's van de vingers.	Huiduitslag na zonvakantie in aangezicht Artritisklachten van PIP's handen.
In de zomer stond het gezicht en de rest van het lichaam vol uitslag. Rode, purperen harde verheven plekken. Hij voelde zich toen ook moe. Vroeger verbrandde hij gemakkelijk doordat hij blond is en een bleek vel heeft.	Huiduitslag

Tabel 12: overzicht van de eerste klachten bij de geïnterviewde lupus- patiënten.

Bij 2 geïnterviewde lupuspatiënten deed er zich een acute ziektepresentatie voor. Verlammingsverschijnselen en acute oedemen met een gestoorde nierfunctie scheppen inderdaad de nodige ongerustheid om onmiddellijk door te verwijzen.
Bij de 6 andere patiënten trad de typische zonovergevoeligheid ter hoogte van de huid op. Bij 3 patiënten was het de eerste klacht. De andere 3 patiënten hadden eerst artritis - of raynaud-klachten. Slechts één van deze 3 patiënten had de gewricht- en raynaud-klachten vermeld aan de huisarts. De huidverschijnselen bij lupus lokten veel sneller een consultatie uit bij een arts. Eén patiënte wachtte een 3-tal jaren af voor ze

het terloops vermeldde aan een arts maar deze had dan ook enkel uitslag in het aangezicht en geen andere klachten.

Bij 4 van de 8 patiënten duurde het jaren voor er een combinatie was van 2 mogelijke lupus-symptomen. Het ging dan over een lichte uitslag in het aangezicht, artritis- en raynaud-klachten, wat niet onmiddellijk levensbedreigende symptomen zijn. Bij de 4 andere patiënten ontstond er binnen de 3 maanden aantasting van 2 orgaansystemen waarbij volgens de voorgestelde richtlijn een bloedname zou mogen gebeuren om na te kijken of er sprake zou kunnen zijn van lupus.

Polymyositis	
Context eerste klachten	**Korte omschrijving**
Chronische nek- en schouderklachten met rugklachten sinds jaren. Acute artritis thv knieën en enkels. Moeheid, niet meer vooruit geraken, geen energie meer. Een tijdje later werden ook de handpalmen heel pijnlijk met krachtsverlies in beide schouders, armen en handen.	Jaren chronische nek- en schouderklachten Acute artritis knieën en enkels + acute vermoeidheid
Acute moeheid. Spierkrampen, vooral in de handen. Een 3-tal maanden later hevige schouderpijn. Toen ook verminderde kracht in beide handen. Zwelling van de vingers met een voos gevoel in de handen en een tintelend gevoel thv de vingers. Een maand later raynaud	Acute vermoeidheid + spierkrampen thv de handen Na 3 maanden schouderpijn en verminderde kracht handen met zwelling vingers Raynaud nog een maand later

Tabel 13: overzicht van de eerste klachten bij de geïnterviewde polymyositis-patiënten.

De spierzwakte ter hoogte van de schouders was bij deze 2 polymyositis- patiënten aanwezig maar werd voorafgegaan door andere klachten. Acute vermoeidheid samen met artritisklachten of spierkrampen gingen de spierzwakte vooraf. Het was soms moeilijk om de patiënt een onderscheid te laten maken tussen gewrichts - of spierpijnen en tussen pijnen van de armen of echt krachtverlies. Exact vertellen wat er eerst begon en wat er volgde was hier wat moeilijker.

Bij 1 van deze patiënten waren de nek- en schouderklachten jaren aanwezig zonder dat ze er iets over vertelde aan de huisarts. Ze besloot zelf een oplossing te zoeken om de symptomen te verlichten en dacht er niet aan dat gewrichtsklachten een belangrijk symptoom zouden kunnen zijn waarbij er naar een onderliggende oorzaak moest gezocht worden. De acute vermoeidheid was bij hen beide een belangrijk symptoom en wel een reden tot ongerustheid. Toch werd dit eerst aan allerlei andere mogelijke banale oorzaken geweten tot ze echt niet meer konden. Pas op dat moment stapten ze ervoor naar de huisarts. Omdat het zo een subjectieve klacht is, was het moeilijk om te achterhalen wanneer ze juist begonnen was.

Volgens de voorgestelde richtlijn passen de symptomen bij de typische klachten van polymyositis. Een bloedname zou hier pas moeten gebeuren bij de aanwezigheid van het krachtverlies ter hoogte van de schouders. Verontrustende schouderpijnen waren minstens 5 maanden voor de diagnose aanwezig. Zoals reeds vermeld was het echter moeilijk om te achterhalen wanneer het krachtverlies bij deze mensen juist begon.

Kan er aan de hand van de voorgestelde richtlijnen bij de geïnterviewde patiënten vroeger een chronische inflammatoire bindweefselziekte vermoed worden?

Vier van de 20 patiënten hadden een acuut en atypisch verhaal. Als we bij deze patiënten de eerste klachten toetsen aan de literatuur, zou het moeilijk zijn om op basis hiervan aan een systeemziekte te denken. Op dat moment dient onmiddellijk doorverwezen te worden en is het niet aan de huisarts om een diagnostisch landschap uit te werken. Toch werden bij de andere 16 casussen de meest relevante symptomen die uit de literatuur konden weerhouden worden, naar voor geschoven. Dit werd reeds voor een stuk besproken bij de vorige onderzoeksvraag.

Uit de literatuurstudie bleek dat er bij aanwezigheid van bepaalde klinische symptomen een aantal labo-testen kunnen gebeuren door de huisarts. Op basis van deze resultaten in combinatie met de kliniek van de patiënt dient dan doorverwezen te worden naar de reumatoloog. Bij een aantal geïnterviewde patiënten was er een bloedname gebeurd bij vermelding van bepaalde klachten. De patiënten konden zich dit niet goed herinneren en wisten al zeker niet te vertellen waarop hun bloed dan gecontroleerd werd. Het is dus niet mogelijk om aan te duiden in de verschillende casussen wanneer een doorverwijzing had kunnen plaatsvinden gezien we enkel de kliniek van de patiënten kennen.

Bij 16 patiënten was er in een vroeger ziektestadium dan het moment waarop de diagnose geteld werd, een combinatie van symptomen aanwezig waarbij de huisarts volgens de voorgestelde richtlijn een vermoeden mocht hebben van een chronische inflammatoire bindweefselziekte en een bloedname kon doen.

Eén van de geïnterviewde patiënten had een 10-tal jaren voor de diagnose van lupus reeds belangrijke gewricht- en spierklachten. In datzelfde jaar had er zich ook een zonovergevoeligheid voorgedaan. Volgens de voorgestelde richtlijn had er dus 10 jaar voordien reeds een bloedname kunnen gebeuren om na te gaan of er sprake kon zijn van lupus. Na 10 jaar was de diagnose nog niet gesteld en werd de patiënte zwanger. Haar dochtertje werd geboren met een hartafwijking door de lupus van de mama. Het is duidelijk dat er aan de hand van de voorgestelde richtlijn veel eerder een vermoeden zou zijn geweest van lupus en dat een zwangerschap zich niet zou hebben voorgedaan. Buiten deze patiënte waren er 6 andere patiënten waarbij er minstens 3 jaar eerder dan de diagnosestelling een bloedname kon gebeuren met een vermoeden van een chronische inflammatoire bindweefselziekte.

In welke mate tasten deze chronische inflammatoire bindweefselziekten het dagelijkse leven aan van de patiënt op het moment dat de diagnose gesteld wordt?

	Ondervonden hinder in het dagelijkse leven
Sclerodermie	Geen hinder ondervonden
	Acute vermoeidheid zorgde voor sociaal isolement. Psychologisch zwaar voor zichzelf en de familie. Kon kleinkinderen niet meer verdragen. Kon haar huishouden niet meer alleen doen.
	Immobiliteit door acute vermoeidheid en dyspnee. Psychologisch zwaar. Heeft altijd heel hard gewerkt en was een heel actieve oma voor de kleinkinderen. Nu was alles haar teveel.
	Functio laesa handen door pijn en stijfheid vingers. Was hierdoor afhankelijk van derden voor de meest eenvoudige dingen. Het huishouden was moeilijk geworden. Psychologisch zwaar.
	Door gewrichtspijnen en vermoeidheid moeite met huishouden. Hulp en meer tijd nodig voor inspanningen. Moeten stoppen met hobby door gewrichtspijnen en vermoeidheid. Psychologisch zwaar voor haar gezin en voor zichzelf.
	Door kalkafzettingen in voeten, met hobby moeten stoppen waardoor sociaal isolement. Psychologisch zwaar. Functio laesa handen door pijn, zwelling en stijfheid vingers. Moeite met huishouden maar trok haar plan.
	Reeds 8 jaar voor de diagnose gesteld werd, werd ze invalide verklaard en is ze gestopt met werken omwille van de hevige gewrichtsklachten en de felle vermoeidheid. Toen functio laesa handen door stijfheid vingers. Het huishouden werd toen volledig overgenomen door de partner. Ze was verpleegster en vond het psychologisch zwaar om te moeten stoppen met haar werk. Ze wilde nog zo graag maar kon gewoon niet meer. Alles deed pijn, ze voelde zich doodop en kon bijna niet meer eten.
Sjögren	Sociaal isolement. Schaamde zich voor haar mond. Psychologisch zwaar, werd niet begrepen.
	Door vermoeidheid immobiel en sociaal geïsoleerd. Door vies speeksel niet onder de mensen durven komen. Psychologisch zwaar.
	Psychologisch zwaar doordat haar eten haar niet meer smaakte. Kon daar vroeger zo van genieten…
	Reeds 8 jaar voor de diagnose gesteld werd, werd ze invalide verklaard en is ze gestopt met werken omwille van de hevige gewrichtsklachten en de felle vermoeidheid. Toen functio laesa handen door stijfheid vingers. Het huishouden werd toen volledig overgenomen door de partner. Ze was verpleegster en vond het psychologisch zwaar om te moeten stoppen met haar werk. Ze wilde nog zo graag maar kon gewoon niet meer. Alles deed pijn, ze voelde zich doodop en kon bijna niet meer eten.
Lupus	Sociaal isolement. Job verloren door hevige vermoeidheid. Psychologisch zwaar door vermoeidheid en haaruitval.
	Immobiliteit door vermoeidheid. Functio laesa handen door pijn en zwelling
	Bewegen werd pijnlijk en vermoeiend. Psychologisch zwaar door vermoeidheid en door onbegrip van anderen.
	Immobiliteit door acute vermoeidheid. Kon het huishouden niet meer doen. Psychologisch zwaar.
	Door vermoeidheid moeite met examens afleggen. Moet hierdoor haar jaar overdoen. Psychologisch zwaar.

	Immobiliteit door pijnlijke gewrichten en spierzwakte. Was daardoor volledig afhankelijk geworden van derden. Psychologisch zwaar.
	Geen hinder ondervonden
	Sociale hinder door huiduitslag. Zware vermoeidheid hinderde hem in zijn werk
Polymyositis	Immobiliteit door vermoeidheid. Psychologisch zwaar. Functio laesa handen en benen door pijn aan handen, enkels en knieën.
	Immobiliteit door vermoeidheid en spierzwakte. Kon het huishouden niet meer alleen aan. Psychologisch zwaar voor haar en voor het gezin.

Tabel 14: overzicht van de ondervonden hinder bij het dagelijks functioneren bij de geïnterviewde patiënten.

Er waren bij de 20 geïnterviewde patiënten 2 patiënten die geen hinder ondervonden hadden in hun dagelijks functioneren op het moment dat de diagnose gesteld werd. Bij meer dan de helft van de patiënten zorgde de acute vermoeidheid ervoor dat ze gehinderd werden in hun dagelijks functioneren. Zo erg zelfs dat ze hun huishouden niet meer alleen konden doen en zich sociaal opsloten. Twee patiënten verloren hun werk door de vermoeidheid, een andere patiënte moest haar jaar op school hierdoor overdoen.

Deze patiënten vonden het vreselijk om zich zo uitgeput te voelen. Sclerodermie zorgde bij 3 van de 7 patiënten voor functio laesa ter hoogte van de handen door de pijn en zwelling van de vingers. Sjögren zorgde bij 2 van de 4 patiënten voor een sociaal isolement doordat ze zich schaamden voor het vieze speeksel in hun mond. Één van de 8 lupuspatiënten was volledig afhankelijk geworden van derden door de hevige spier- en gewrichtspijnen.

Minstens 18 patiënten vertelden dat ze het psychologisch zwaar hadden doordat ze fysiek zo achteruit gingen. De wil was er nog maar hun lichaam wilde niet meer volgen.

Voelen patiënten zich goed voor de verdere opvolging van hun aandoening bij hun huisarts?

De patiënten kwamen na de diagnose altijd opnieuw terecht bij de huisarts die mee de verdere opvolging deed. Al de patiënten voelden zich daar goed bij en hadden verder een goed contact met hun huisarts. Gezien dit onderzoek gaat over diagnostiek bij deze patiënten en niet over de follow up, wordt hier niet verder op ingegaan.

3.7 Interpretatie en discussie

Als eerste exploratie over hoe chronische inflammatoire bindweefselziekten zich aanbieden in de huisartsenpraktijk zijn er opvallende bevindingen naar voor gekomen. Er moet in rekening gebracht worden dat de omvang van de onderzochte patiëntengroep eerder klein is. Dit onderzoek diende namelijk niet om bepaalde zaken te bewijzen, noch om grote conclusies te trekken.

Eerst en vooral kon uit dit onderzoek geconcludeerd worden dat patiënten met een chronische inflammatoire bindweefselziekte met hun klachten eerst bij de huisarts terecht komen. Van de 19 patiënten met een huisarts, gingen er 15 met hun klachten eerst bij hem langs. Van de 4 patiënten die toch eerst naar een specialist gingen, hadden 3 mensen als eerste klacht een verontrustende huiduitslag. Zij consulteerden hiervoor eerst een dermatoloog. De belangrijkste symptomatologie die uit de verschillende interviews naar voor kwam, was beperkt. Raynaud, droge ogen, droge mond, gewrichtsklachten, huiduitslag of vermoeidheid waren bij 16 van de 20 patiënten de aanmeldingsklachten. De andere 4 patiënten vertoonden een acute atypische presentatie van een systeemziekte. Toch waren er 16 patiënten bij wie de symptomen in grote mate vergelijkbaar waren met deze die uit de literatuurstudie naar voor kwamen. Deze 2 conclusies geven reeds in belangrijke mate het belang van de voorgestelde richtlijn weer.

Er is echter ook gebleken dat een tijdige ‘case finding’ niet alleen zal afhangen van een eventuele richtlijn voor huisartsen. De patiënt moet eerst en vooral zelf zijn klachten erkennen. Dit is een subjectief gegeven maar wanneer een patiënt pas laat het initiatief neemt om met een klacht naar de huisarts te stappen, vertraagt dit reeds in belangrijke mate de diagnostiek van deze aandoeningen. Pas na verschillende interviews viel op dat de meeste geïnterviewde patiënten hun symptomen, buiten huiduitslag, lang negeerden en minimaliseerden. Minstens 8 patiënten wachtten jaren voor ze hun klachten erg genoeg vonden om ze te melden aan de huisarts.

In dit onderzoek ging het over een retrospectieve beschrijving van symptomen door de patiënten zelf. Dit gaf deels een vertekend beeld over aanvang en beleving van klachten. Bovendien werden in dit interview alle klachten actief bevraagd omdat geweten was welke aandoening de mensen hadden. De bedoeling is echter dat deze bevraging zo snel mogelijk bij aanvang van mogelijke symptomen zou gebeuren door de huisarts want patiënten beginnen er meestal niet of pas laattijdig zelf over.

Een huisarts zou deze zaken bij heel wat mensen moeten bevragen. Ook al is een vroegtijdige anamnese bij sommige patiënten niet eenvoudig. Het is immers niet evident is om een onderscheid te maken tussen klachten zoals gewricht- en spierpijnen of spierpijnen en spierzwakte. De huisarts heeft het voordeel dat hij het karakter en de voorgeschiedenis kent van de patiënten, wat een interpretatie van klachten vereenvoudigt. In hoeverre de huisarts tijdig kan reageren, hangt ook af van de mate waarin de patiënt zich laat opvolgen. In dit interview werden 16 op 19 patiënten meer dan 10 jaar opgevolgd door hun huisarts maar een belangrijk deel van hen, namelijk 7 van de 16 , zag deze amper. Bij oudere patiënten was de kans over het algemeen

groter dat ze hun huisarts op regelmatige basis zagen. Een goede registratie in het medisch dossier van de voorgeschiedenis en symptomatologie is hierbij belangrijk.

Wat doorverwijzing betreft is dit onderzoek te kleinschalig om conclusies te trekken. Het viel wel op dat vooral sjögren – en polymyositispatiënten bij heel wat specialisten langs gingen voor ze terecht kwamen bij een reumatoloog.

Als we in de verschillende interviews de symptomatologie bekeken en deze toetsten aan de voorgestelde richtlijn, konden we bij 16 op 20 patiënten in een vroeger ziektestadium dan het moment waarop de diagnose geteld werd, een combinatie van symptomen vinden waarbij de huisarts een vermoeden mocht hebben van een chronische inflammatoire bindweefselziekte en een bloedname kon doen. Bij 7 van de 16 patiënten was deze combinatie minstens 3 jaren voordien aanwezig. Dit geeft in zekere zin de efficiëntie weer van de voorgestelde richtlijn. Het is de bedoeling dat de huisarts een tijdige 'case finding' doet om een eventuele ernstige afloop van deze ziektebeelden te voorkomen. Gezien de retrospectieve bevraging, is het moeilijk om in dit onderzoek te besluiten dat we aan de hand van het gebruik van de voorgestelde richtlijn een ernstige afloop hadden kunnen voorkomen. Wel kan geconcludeerd worden dat we aan de hand hiervan bij 16 van de 20 patiënten reeds eerder een vermoeden konden hebben.

In de literatuur vonden we terug dat deze chronische inflammatoire bindweefselziekten in een gevorderd ziektestadium belangrijke orgaanschade kunnen veroorzaken. Doch werd hier niet bij vermeld wat de emotionele en fysieke impact kan zijn van deze aandoeningen op de patiënt. De grote meerderheid van deze patiënten werd in belangrijke mate gehinderd in het dagelijks functioneren door hun systeemziekte. Bij meer dan de helft van de patiënten kwam dit door acute vermoeidheid. Dit zorgde ervoor dat ze zich sociaal opsloten. 18 van de 20 patiënten vertelden dat ze het psychologisch zwaar hadden door de moeilijk te aanvaarden fysieke achteruitgang van hun lichaam.

De klachten namen meestal progressief toe en het dagelijks leven van de patiënt kreeg er pas onder te lijden in een gevorderd ziektestadium. Daarom is een tijdige diagnose belangrijk. Dit is een extra motivatie om ervoor te zorgen dat de huisarts deze patiënten tijdig kan helpen met eventuele hulp van de bovengenoemde richtlijn.

3.8 Suggesties voor verder onderzoek

Er moet over chronische inflammatoire bindweefselziekten nog heel wat onderzoek gebeuren om de aanpak van patiënten met deze aandoeningen in de eerstelijns geneeskunde te kunnen verbeteren. Uit dit eerste exploratieve onderzoek over hoe chronische inflammatoire bindweefselziekten zich aanbieden in de huisartsenpraktijk, bleken alvast een aantal opmerkelijke bevindingen die een duidelijke aanzet kunnen vormen tot verder specifiek grootschalig onderzoek.

Eerst en vooral moeten deze patiënten meer benoemd worden en zou er algemeen onderzoek naar incidentie/prevalentie van deze aandoeningen in België moeten gebeuren.

Uit dit kleinschalig onderzoek blijkt dat patiënten met een chronische inflammatoire bindweefselziekte met hun eerste klachten vooral bij de huisarts terechtkomen. Toch zou het interessant zijn moest er een grootschalig onderzoek gebeuren naar een antwoord op deze onderzoeksvraag. Waar het in dit geval onderzocht werd door middel van een interview van de patiënten, zou het antwoord ook kunnen achterhaald worden als we wisten door wie de verwijzing van alle chronische inflammatoire bindweefselziekte-patiënten naar de reumatologen gebeurde.
Een grootschalig onderzoek naar de eerste klachten bij deze systeemziekten zou het interessantste zijn. Er is al veel bekend over de symptomatologie maar niet over de meest frequente aanmeldingsklachten. Dit zou veel betekenen voor een tijdige herkenning van deze aandoeningen.

Een ander voorstel is een grootschalig onderzoek naar de vernoemenswaardigheid van klachten bij deze patiënten. In dit onderzoek ging het vooral over raynaud, droge ogen, droge mond, gewrichtsklachten, huiduitslag en vermoeidheid. Bij deze mensen duurde het relatief lang voor ze hun eigen klachten erkenden. Toch gebeurt ook het tegenovergestelde in de praktijk. Het is enerzijds interessant om te weten te komen hoeveel tijd er zich gemiddeld bevindt tussen de aanzet van de klachten bij de patiënten en het vermelden ervan aan een arts. Het is anderzijds ook een interessant gegeven om een grootschalig onderzoek te doen naar de aantasting van het dagelijks functioneren van patiënten met een chronische inflammatoire bindweefselziekte op het moment van de eerste klachten, bij het stellen van de diagnose en tijdens het verdere verloop van het ziekteproces.

Naast de diagnostiek, is een goede opvolging bij de huisarts van deze mensen minstens even belangrijk. Ook daarover zou meer onderzoek interessant zijn.

4. Besluit

Er moet over chronische inflammatoire bindweefselziekten nog heel wat onderzoek gebeuren om de aanpak van patiënten met deze aandoeningen in de eerstelijns geneeskunde te kunnen verbeteren. Dit exploratieve onderzoek vormt alvast een eerste aanzet.

Uit de resultaten kan duidelijk geconcludeerd worden dat de huisarts als arts het dichtste bij de mensen staat en dus ook de meest geschikte persoon is om een eerste exploratie te doen van klachten bij patiënten. Toch is deze eerste exploratie niet altijd eenvoudig. Patiënten laten zich soms niet goed opvolgen door de huisarts en erkennen bijvoorbeeld gewricht- en raynaud-klachten vaak pas laattijdig.
Daarom is het enerzijds belangrijk dat de huisarts zorgt voor een goede registratie in het globaal medisch dossier. Anderzijds moet hij volgens eigen aanvoelen - bij aanvang van mogelijke symptomen van een chronische inflammatoire bindweefselziekte - een gerichte anamnese uitvoeren en bij het klinisch onderzoek oog hebben voor een specifiek aantal symptomen. Hiervoor zullen heel wat patiënten in aanmerking komen. Bovendien zijn dit geen eenvoudige ziektebeelden omdat ze verschillende organen aantasten. Toch gaat het over een relatief beperkt aantal eenvoudige symptomen die in de praktijk de nodige aandacht moeten krijgen.

Ook de eventuele verdere bevraging, het bijkomend klinisch onderzoek of labo-onderzoek die in de richtlijn worden voorgesteld, zijn beperkt en zeker niet gecompliceerd. Dit maakt het de huisarts een stuk eenvoudiger om voor een efficiënte ‘case finding’ en doorverwijzing te zorgen.
Zo kan ernstige orgaanschade en belangrijke emotionele en fysieke impact op het dagelijks functioneren bij chronische inflammatoire bindweefselziekte-patiënten voorkomen worden.

5. Referenties

1. Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Davis P, et al. Referral and diagnosis of common rheumatic diseases by primary care physicians. *Br J Rheumatol* 1998;37:1215-9.
2. Lupus 'summit' highlights need for greater awareness, earlier diagnosis. Dis Manag Advis 2003 Jan;9(1):13-16.
3. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH et al. Primer on The Rheumatic Diseases, Edition 12. Atlanta, Georgia: Arthritis Foudation, 2001.
4. Derk Chris T, Vivino Frederick B. A primary care approach to Sjögren's syndrome Helping patients cope with sicca symptoms, extraglandular manifestations Keys to detecting Sjögren's syndrome and delivering palliative therapy for a condition that is often misdiagnosed and undertreated. Postgrad Med 2004;116(3):49-59.
5. Kassan Stuart S, Moutsopoulos Haralampos M. Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. Arch Intern Med 2004;164(12):1275-1284.
6. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, et al. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. J Oral Pahtol Med 2001;30:1-6.
7. Keren DF: Antinuclear antibody testing. Clin Lab Med 2002;22(2):447-474.
8. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, et al. Evidene-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. Arth & Rheum 2002;47:434-444.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002 Jun;61(6):554-8.
10. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 1994 Oct;53(10):637-47.
11. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthritis Rheum 1999;42:1785–96.
12. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am Fam Physician 2003;68:2179–86.
13. Dall'Era M and Davis J. Systemic Lupus Erythematosus. How to manage, when to refer. Postgraduate Medicine 2003;114(5):31-40.
14. Armando Gabrielli, M.D., Enrico V. Avvedimento, M.D., and Thomas Krieg, M.D. Scleroderma. N Engl J Med 2009;360:1989-2003.
15. Hinchcliff, M. and J. Varga. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. American family physician 2008;78(8):961-8.
16. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. Arthritis Rheum 2001;44:735–6.
17. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011;70:476-481.

18. Li, Q., Sahhar, J. M., Littlejohn, G. O. Red flags in scleroderma. Australian Family Physician 2008;37(10):831-834.
19. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, et al. Incidence of Dermatomyositis and Clinically Amyopathic Dermatomyositis: a population based study in Omsted County, Minnesota. Archives of dermatology 2010;146(1):26-30.
20. Sang-Jun Na,Seung Min Kim, Il Nam Sunwoo, et al. Clinical characteristics and outcomes of juvenile and adult dermatomyositis. J Korean Med Sci 2009;24(4):715-21.
21. Hashmat A. Dermatomyositis/Polymyositis, November 2006. emedicine.medscape.com/article/335925-overview (laatst geraadpleegd op 08/04/2012)
22. Wallace EA and Wortmann RL. Diagnosis and Management of Inflammatory Muscle Disease. The Journal of Musculoskeletal Medicine 2010;27(12):470-479.
23. Sunkureddi P, Nguyen-Oghalai T, Jarvis J et al. Clinical Signs of Dermatomyositis. Hospital Physician 2005;41(3):41-44.
24. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, Dermatomyositis, and Autoimmune Necrotizing Myopathy: Clinical Features. Rheum Dis Clin N Am 2011;37:143-158.
25. Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. Am Fam Physician 2001 Nov 1;64(9):1565-72. (Classificiation criteria for polymyositis and dermatomyositis)
26. Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. Internal Medicine 1999;38(5):386-393.
27. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, et al.The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. Ann Rheum Dis 2011 Jun;70(6):1047-51.
28. Prystowsky SD. Mixed connective tissue disease. West J Med 1980;132(4):288-93.
29. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. Arthritis Rheum May 1999;42(5):899-909.
30. Guidelines & Protocols Advisory Committee. Antinuclear Antibody (ANA) Testing for Connective Tissue Disease, 2001. www.bcguidelines.ca/guideline_ana_testing.html (laatst geraadpleegd op 08/04/2012).
31. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. Arthritis Rheum 2003;48(11):3023-30.
32. Pope Janet. Raynaud’s phenomenon (primary). Clinical Evidence 2008;12:1119.
33. 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.
34. EBM Guidelines. Raynaud’s phenomenon and acrocyanosis, 2012. www.ebmpracticenet.be/eng/Pages/default.aspx?ebmid=ebm00437 (laatst geraadpleegd op 08/04/2012).

6. Bijlages

Bijlage 1: Informatie en Toestemmingsformulier voor de patiënt

Bijlage 2: Samenvattingstabel interviews: opvolging bij huisarts en doorverwijzing.

Bijlage 3: Overzicht interviews