

VU Research Portal

Complications of Systemic Lupus Erythematosus

Bultink, I.E.M.

2008

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bultink, I. E. M. (2008). *Complications of Systemic Lupus Erythematosus*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



Nederlandse samenvatting

Complicaties van systemische
lupus erythematosus

Irene E.M. Bultink

ACHTERGROND VAN DIT PROEFSCHRIFT

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van onderzoek naar het ziektebeloop bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE), waarbij met name aandacht wordt besteed aan de aanwezigheid van en de risicofactoren voor drie belangrijke complicaties van SLE: botontkalking (osteoporose), hart- en vaatziekten en infecties. Daarnaast wordt besproken in welke mate patiënten met SLE deelnemen aan het arbeidsproces, in relatie tot orgaanschade en kwaliteit van leven.

Systemische lupus erythematosus

SLE is een ziekte die wereldwijd voorkomt en naar schatting bij 1 op de 4000 Nederlanders aanwezig is. De ziekte kan op iedere leeftijd ontstaan, maar begint meestal tussen het 20e en 40e levensjaar. SLE komt negen maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De ziekte wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van bepaalde eiwitten (antistoffen) in het bloed en in sommige weefsels, die gericht zijn tegen lichaamseigen structuren. Deze antistoffen worden auto-antistoffen genoemd en SLE wordt daarom wel beschouwd als een auto-immuunziekte. Bij SLE is sprake van een ontstekingsproces, dat overal in het lichaam kan optreden en leidt tot de verschijnselen van de ziekte. Bij de meeste patiënten beperkt de ziekte zich tot enkele organen.

Veel voorkomende verschijnselen van SLE zijn: huidafwijkingen (onder andere de kenmerkende vloedvormige roodheid in het gelaat), overgevoeligsreactie op zonlicht, gewrichtsontstekingen, nierontsteking, ontsteking van het hartzakje of de longvliezen, zweertjes in mond- en neusholte, haaruitval en algemene verschijnselen zoals moeheid en koorts. Voorts kunnen antistoffen tegen bloedcellen aanwezig zijn, hetgeen bij rode bloedcellen kan leiden tot bloedarmoede, bij bloedplaatjes tot bloedingen en bij witte bloedcellen tot een verminderde afweer en daardoor een verhoogd risico op infecties. De diagnose SLE wordt gesteld op grond van het voorkomen van een combinatie van klachten en lichamelijke ziekteverschijnselen alsmede het voorkomen van specifieke auto-antistoffen in het bloed. SLE wordt gekenmerkt door vele verschillende uitingsvormen, afhankelijk van de organen die in het ziekteproces betrokken zijn.

De ernst van de aandoening varieert van zeer mild tot een zeer ernstig en levensbedreigend ziektebeeld. Het beloop van de ziekte is bij SLE onvoorspelbaar en verschilt van patiënt tot patiënt. Meestal wordt het beloop van de ziekte gekenmerkt

door een afwisseling van perioden waarin de ziekte rustig is met perioden van actieve ziekte. Soms begint SLE met een periode van actieve ziekte en blijft daarna volstrekt rustig.

De behandeling van patiënten met SLE is gericht op het onderdrukken van activiteit van de ziekte en het voorkómen van het ontstaan van onherstelbare schade aan organen. Vanuit het gezichtspunt van de patiënt is vooral van belang, dat hij/zij goed kan blijven functioneren en een goede kwaliteit van leven behoudt. De behandeling van de patiënt met SLE betreft niet alleen het gebruik van medicijnen gericht tegen de ziekte zelf en medicijnen ter behandeling van bijvoorbeeld infecties, hoge bloeddruk en botontkalking. Ook leefadviezen met betrekking tot blootstelling aan zonlicht, dieet, lichaamsbeweging en niet roken zijn belangrijk. In de afgelopen tientallen jaren is de overleving van patiënten met SLE sterk verbeterd. In de periode 1950-1976 was de 5-jaarsoverleving 50%-75%. Mede door verbeterde opsporing van de ziekte en verbeterde behandelingsmethoden, is nu de 5-jaarsoverleving bijna 95%. Hoewel de prognose van mensen met SLE aanzienlijk verbeterd is, hebben de patiënten op langere termijn toch vaak te maken met klachten en beperkingen die veroorzaakt worden door complicaties van SLE.

Complicaties bij systemische lupus erythematosus

De complicaties bij patiënten met SLE kunnen veroorzaakt worden door de ziekte zelf (wanneer door actieve ziekte organen beschadigd worden), door bijwerkingen van medicijnen of door bijkomende ziekten (comorbiditeit) naast de SLE, bijvoorbeeld diabetes mellitus. Het vaststellen van complicaties en de hiervoor oorzakelijke risicofactoren bij SLE wordt bemoeilijkt door de complexiteit van het ziektebeeld. Bij een patiënt met SLE kunnen op een bepaald moment tegelijkertijd verschijnselen aanwezig zijn, die toegeschreven kunnen worden aan actieve ziekte, aan orgaanschade, aan comorbiditeit en aan bijwerkingen van medicijnen. Bovendien kunnen sommige complicaties bij SLE veroorzaakt zijn door een combinatie van meerdere oorzakelijke factoren. Bijvoorbeeld het ontstaan van hart- en vaatziekten bij patiënten met SLE kan bevorderd worden door het chronische ontstekingsproces en nierschade veroorzaakt door de ziekte zelf, maar ook door bijwerkingen van medicatie (bijvoorbeeld prednison) en door comorbiditeit (bijvoorbeeld hypercholesterolemie en diabetes mellitus).

SLE-patiënten met blijvende orgaanschade door complicaties hebben te maken met functiebeperkingen en een verminderde kwaliteit van leven en blijken

bovendien een verhoogd risico te lopen om nog meer schade te krijgen. Voorts is vastgesteld dat deze SLE-patiënten een lagere overlevingskans hebben. Deze bevindingen onderstrepen het belang van het opsporen van complicaties en de hiervoor oorzakelijke risicofactoren bij SLE. Inzicht krijgen in de oorzaken van complicaties is noodzakelijk voor het ontwikkelen van strategieën om het optreden van complicaties bij patiënten met SLE te voorkomen. De volgende stap is het toepassen van deze preventiestrategieën bij de behandeling van SLE-patiënten in de dagelijkse praktijk.

Het SLE Cohort Amsterdam

Alle onderzoeken die beschreven worden in dit proefschrift zijn uitgevoerd met medewerking van 153 patiënten met SLE, die onder behandeling zijn op een van de poliklinieken in het Vrije Universiteit Medisch Centrum, het Jan van Breemeninstituut, het Slotervaartziekenhuis of het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, Nederland. Alle patiënten voldeden aan de gereviseerde classificatiecriteria uit 1997 voor het stellen van de diagnose SLE en zij werden onderzocht in de periode augustus 2001 tot augustus 2005. Door de formatie van het SLE Cohort Amsterdam ontstond de mogelijkheid om het ziektebeloop, de complicaties en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te bestuderen bij een grote groep SLE-patiënten.

SAMENVATTING

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht beschreven van de resultaten van recente onderzoeken, inclusief de resultaten van de onderzoeken die beschreven worden in **hoofdstukken 3, 4, 5 en 6**, met betrekking tot drie belangrijke mogelijke complicaties bij SLE. Ten eerste osteoporose en wervelfracturen. In de tweede plaats hart- en vaatziekten ten gevolge van atherosclerose (slagaderverkalking) en ten derde infecties.

Osteoporose en wervelfracturen

Osteoporose en fracturen van ledematen komen in verhoogde mate voor bij mensen met SLE. In **hoofdstuk 3** worden de resultaten besproken van ons dwarsdoorsnede-onderzoek naar het voorkomen van en de risicofactoren voor osteoporose en wervelfracturen bij SLE. Hiervoor werden 107 SLE-patiënten met een

gemiddelde leeftijd van 41 jaar onderzocht. De botmineraaldichtheid (BMD) in de lendewervelkolom en linkerheup werd gemeten door middel van “dual energy X-ray absorptiometry” (DEXA). Indien de BMD ernstig verlaagd is, wordt gesproken van osteoporose. Een licht verlaagde BMD wordt geclassificeerd als osteopenie. De aanwezigheid van wervelfracturen op röntgenopnamen van de wervelkolom werd gemeten volgens de methode van Genant. Osteopenie in lendewervelkolom en/of heup werd vastgesteld bij 39% van de patiënten en osteoporose bij 4%. Een lage “body mass index” (BMI; gedefinieerd als het lichaamsgewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lichaamslengte in centimeters), vitamine D-tekort en (bij vrouwen) een postmenopauzale toestand bleken sterk geassocieerd te zijn met een lage BMD in lendewervelkolom en/of heup. Röntgenopnamen van de wervelkolom toonden bij 20% van de patiënten één of meerdere wervelfracturen en een verdere analyse liet zien dat met name patiënten die in het verleden behandeld zijn met methylprednisolon infusen (corticosteroiden toegediend per infuus) en mannelijke SLE-patiënten een verhoogd risico hadden op de aanwezigheid van één of meerdere wervelfracturen. De resultaten van dit onderzoek toonden dat verlaagde BMD en wervelfracturen frequent voorkomen bij mensen met SLE. Bovendien bleek uit het onderzoek dat patiënten met osteoporose of een hoog risico op het ontwikkelen hiervan, onvoldoende hiervoor werden behandeld.

Hart- en vaatziekten

Bij mensen met SLE treedt vaker en gemiddeld op jongere leeftijd slagaderverkalking op, hetgeen kan leiden tot het optreden van hart- en vaatcomplicaties (hartinfarct, beroerte of vaatlijden aan de benen). In **hoofdstuk 4** wordt bekeken of het aminozuur asymmetrisch dimethylarginine (ADMA) een rol speelt bij het optreden van hart- en vaatziekten bij SLE en of er een relatie bestaat tussen de hoogte van de bloedplasma-spiegel van ADMA en bepaalde ziektekenmerken van SLE. Aanleiding hiervoor was de bevinding dat bij gezonde personen hoge ADMA-spiegels een verhoogd risico geven op toekomstige hart- en vaatcomplicaties. Daarnaast was in een laboratoriumonderzoek aangetoond dat de vorming van ADMA mogelijk bevordert wordt door de aanwezigheid van antistoffen tegen dubbelstrengs DNA (anti-dsDNA; een auto-antistof die behoorlijk specifiek is voor SLE). Op basis hiervan werden ADMA-spiegels gemeten bij 107 SLE-patiënten. Van deze 107 patiënten had 15% in het verleden één of meerdere hart- en vaatcomplicaties doorgemaakt en de gemiddelde ADMA-spiegel bleek in de groep patiënten met een doorgemaakte hart-

en vaatcomplicatie significant verhoogd ten opzichte van de gemiddelde ADMA-spiegel in de groep van patiënten zonder doorgemaakte hart- en vaatcomplicatie. Bovendien bleken hoge ADMA-spiegels sterk gerelateerd aan hoge titers anti-dsDNA, hoge ziekteactiviteit en de aanwezigheid van veel orgaanschade. Deze bevindingen duiden er op, dat hoge ADMA-spiegels een rol spelen bij het optreden van hart- en vaatcomplicaties bij SLE. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of hoge ADMA-spiegels een voorspellende factor zijn voor het optreden van toekomstige hart- en vaatcomplicaties bij SLE en wat de precieze rol van anti-dsDNA antistoffen hierbij is.

Het metabool syndroom is een toestand, die gekenmerkt wordt door het gecombineerd voorkomen van diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekten, namelijk hypertensie, overgewicht, verminderde gevoeligheid voor insuline en een ongunstig vetspectrum in het bloed. In de algemene bevolking is de aanwezigheid van het metabool syndroom geassocieerd met een verhoogd risico op het overlijden aan hart- en vaatcomplicaties en een verhoogd risico op het ontstaan van diabetes mellitus, vooral bij vrouwen. Volgens de gebruikte definitie is sprake van aanwezigheid van het metabool syndroom, indien bij een persoon tenminste 3 van 5 vastgestelde risicofactoren worden aangetoond.

In **hoofdstuk 5** zijn de resultaten beschreven van ons onderzoek naar het voorkomen van het metabool syndroom in een groep van 141 vrouwelijke SLE-patiënten met een gemiddelde leeftijd van 39 jaar. Het metabool syndroom bleek aanwezig bij 16% van de vrouwelijke SLE-patiënten, terwijl de frequentie van voorkomen van het metabool syndroom bij gezonde vrouwen met dezelfde leeftijd in Amsterdam slechts 3,2% bedraagt. Voorts hadden SLE-patiënten met een doorgemaakte hart- en vaatcomplicatie gemiddeld een groter aantal metabool syndroom risicofactoren dan SLE-patiënten zonder doorgemaakte hart- en vaatcomplicatie. De aanwezigheid van veel risicofactoren was ook gerelateerd aan (onder andere) de hoogte van ontstekingsparameters in het bloed, hetgeen suggereert dat het metabool syndroom een schakel zou kunnen vormen tussen het ontstekingsproces en het verhoogde risico op hart- en vaatcomplicaties bij SLE. Het vaststellen van het metabool syndroom bij SLE-patiënten heeft mogelijk waarde voor de opsporing van patiënten, die een extra verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van hart- en vaatcomplicaties en diabetes mellitus.

Infecties

SLE-patiënten krijgen vaker infecties dan gezonde personen en deze verhoogde

frequentie van infecties bij SLE wordt ten dele toegeschreven aan stoornissen in het afweersysteem, dat tegen infecties moet beschermen. In **hoofdstuk 6** worden de resultaten besproken van onderzoek naar het verband tussen een specifieke stoornis in het afweersysteem (tekort aan functionele activiteit van het eiwit mannose-bindend lectine (MBL)) en het optreden van infecties bij patiënten met SLE. De functionele activiteit van MBL werd op drie verschillende manieren gemeten bij 103 SLE-patiënten. Van de 103 SLE-patiënten bleek 50% tenminste één infectie doorgemaakt te hebben sinds het ontstaan van de SLE en 37% van deze infecties was een ernstige infectie, waarvoor ziekenhuisopname en toediening van antibiotica per infuus noodzakelijk was geweest.

De meest voorkomende infectie was gordelroos (Herpes zoster), hetgeen bij 16% van de patiënten tenminste één maal was opgetreden. De kans op een ernstige infectie bleek verhoogd te zijn voor patiënten met een langbestaande SLE, terwijl gebruik van hydroxychloroquine (een middel dat vooral gebruikt wordt bij mildere vormen van SLE) gerelateerd was aan een verlaagd risico op een ernstige infectie. Er werd geen verband gevonden tussen het optreden van infecties of ernstige infecties en tekort aan functionele activiteit van MBL, gemeten door middel van drie verschillende methoden. Wij concludeerden dat SLE-patiënten frequent lijden aan infecties, echter tekort aan functionele activiteit van MBL speelt geen rol bij de verhoogde vatbaarheid voor infecties bij SLE.

Deelname aan het arbeidsproces

Ten gevolge van ziektecomplicaties en moeheid, ervaren veel SLE-patiënten functiebeperkingen, die kunnen leiden tot uitval uit het arbeidsproces. Het doel van het onderzoek dat beschreven wordt in **hoofdstuk 7** was het in kaart brengen van de mate waarin SLE-patiënten betaalde arbeid verrichten, in relatie tot orgaanschade en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Hiertoe werden 147 SLE-patiënten in de leeftijdsgroep van 18-64 jaar onderzocht. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 38 jaar en de gemiddelde ziekteduur ruim 6 jaren. Het percentage SLE-patiënten dat zelf rapporteerde geen betaalde arbeid meer te verrichten bedroeg 59%, terwijl 93% van de SLE-patiënten meldde in het verleden wel betaald werk te hebben gehad. In de algemene bevolking in Nederland heeft 36% van de personen in de leeftijdsgroep van 15-64 jaar geen betaald werk. In de groep SLE-patiënten die gestopt waren met werken of minder waren gaan werken, werd de SLE als enige reden voor deze beslissing gerapporteerd door 55% van de

patiënten, uitsluitend andere redenen door 25% van de patiënten en zowel SLE als andere redenen door 20% van de patiënten. SLE-patiënten zonder betaald werk hadden een gemiddeld hogere leeftijd bij het ontstaan van de ziekte en hadden vaker neuropsychiatrische orgaanschade en diabetes mellitus dan werkende patiënten. Bovendien was de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij SLE-patiënten zonder betaald werk aanzienlijk minder dan die van werkende patiënten. Op grond van deze bevindingen kan geconcludeerd worden dat de arbeidsuitval bij patiënten met SLE hoog is en dat die door een meerderheid van de patiënten tenminste deels wordt toegeschreven aan ziekte-gerelateerde factoren.

DISCUSSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEF

De resultaten van de onderzoeken die beschreven worden in dit proefschrift, tonen duidelijk aan dat osteoporose, hart- en vaatziekten en infecties veel voorkomende complicaties zijn bij patiënten met SLE. Het optreden van elk van deze complicaties bij SLE wordt bepaald door een combinatie van factoren. Dit betreft factoren die ook in de algemene bevolking als risicofactor gelden, evenals ziektespecifieke factoren en factoren die samenhangen met het gebruik van medicijnen. Het opsporen van nieuwe risicofactoren voor complicaties bij SLE is niet alleen van belang om meer inzicht te krijgen in de ontstaanswijze van de ziekte, maar ook om strategieën te ontwikkelen om het optreden van dergelijke complicaties bij SLE-patiënten in de toekomst te voorkómen.

Uit ons onderzoek bleek dat verlaagde botmineraaldichtheid en wervelfracturen frequent voorkomen bij patiënten met SLE en deze bevinding is inmiddels bevestigd door een onderzoek bij Braziliaanse SLE-patiënten. Voorts toonde ons onderzoek dat patiënten met osteoporose of een hoog risico op de ontwikkeling hiervan, onvoldoende hiervoor werden behandeld. Op grond van deze bevindingen adviseren wij bij alle SLE-patiënten, die behandeld worden met corticosteroiden (b.v. prednison) en bij postmenopauzale vrouwen met SLE, een botdichtheidsmeting te verrichten om eventuele osteoporose op te sporen en, indien nodig, behandeling met anti-osteoporosemedicijnen te starten. Adviezen met betrekking tot calciumrijke voeding, lichaamsbeweging en niet roken, ter preventie van osteoporose, zijn voor alle SLE-patiënten van belang. Aangezien wervelfracturen frequent aanwezig bleken te zijn bij SLE-patiënten, valt te overwegen om behalve een botdichtheidsmeting ook wervelkolomfoto's te laten maken om osteoporose op te sporen en om het risico op toekomstige fracturen goed te kunnen inschatten. De rol van corticosteroiden

bij het ontstaan van osteoporose en fracturen bij SLE is niet geheel duidelijk, aangezien de diverse onderzoeken die verricht zijn tegenstrijdige resultaten hebben opgeleverd. Dit onderwerp zal verder bestudeerd worden in een inmiddels gestart langetermijnonderzoek bij patiënten van het SLE Cohort Amsterdam.

In de zoektocht naar nieuwe risicofactoren voor de frequente hart- en vaatcomplicaties bij SLE, toonde ons onderzoek een associatie tussen hoge plasmaspiegels van ADMA, doorgemaakte hart- en vaatcomplicaties en hoge titers anti-dsDNA antistoffen aan. Vergelijkbare bevindingen zijn recent gedaan in een Amerikaans onderzoek, waarbij een verband tussen hoge plasmaspiegels van ADMA, hoge titers anti-dsDNA antistoffen en de aanwezigheid van verkalkingen in de kransslagaders van het hart werden gevonden. Beide studies zijn echter dwarsdoorsnede-onderzoeken, zodat geen uitspraak gedaan mag worden over wat oorzaak is en wat gevolg. Verder onderzoek is nodig om te beoordelen of hoge ADMA-spiegels toekomstige hart- en vaatcomplicaties bij SLE kunnen voorspellen en om de relatie tussen hoge titers anti-dsDNA antistoffen en hoge ADMA-spiegels te ontrefelen.

Vele risicofactoren, die bijdragen aan de hart- en vaatcomplicaties bij SLE zijn inmiddels opgespoord, maar het belang van elk van deze afzonderlijke factoren is nog onvoldoende duidelijk. In afwachting van de uitslagen van verder onderzoek hiernaar, is het aan te bevelen om SLE-patiënten regelmatig te onderzoeken op behandelbare risicofactoren voor hart- en vaatziekten en zonodig therapie in te stellen. Bij SLE-patiënten komen vele risicofactoren voor hart- en vaatziekten (b.v. hypertensie, hypercholesterolemie en roken) frequent voor. De meeste van deze factoren zijn eenvoudig op te sporen en te behandelen door middel van medicijnen of leefstijladviezen. In de afgelopen jaren is dit nog onvoldoende gebeurd. Momenteel is echter een onderzoek gaande naar het effect van verschillende strategieën om door opsporing en behandeling van risicofactoren, het risico op hart- en vaatziekten bij SLE-patiënten te verlagen. De voorlopige resultaten van dit onderzoek zijn veelbelovend.

Onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft aangetoond dat een tekort aan functionele activiteit van MBL geen rol speelt bij de verhoogde vatbaarheid voor (ernstige) infecties bij SLE-patiënten. Dit sluit echter niet uit dat andere stoornissen in het afweersysteem van belang zijn bij het optreden van infecties bij SLE. Verder onderzoek hiernaar is gaande.

In een dwarsdoorsnede-onderzoek werd een hoge mate van uitval uit het arbeidsproces bij SLE-patiënten vastgesteld en dit bleek geassocieerd met bepaalde

vormen van orgaanschade en een verminderde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Om dit onderwerp beter in kaart te brengen is een onderzoek nodig, waarbij de deelname van SLE-patiënten aan het arbeidsproces, liefst vanaf het moment van stellen van de diagnose, over lange termijn bekeken wordt in relatie tot gegevens betreffende opleiding, werkgerelateerde factoren, kenmerken van de SLE en kwaliteit van leven.

Het SLE Cohort Amsterdam is in 2001 gevormd met als eerste doel: het uitvoeren van de onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven. Recent startten wij een langetermijn vervolgonderzoek in deze steeds groter wordende groep SLE-patiënten, dat de mogelijkheid zal bieden na te gaan welke risicofactoren en biologische markers (biomarkers) geassocieerd zijn met progressie van de ziekte en het ontstaan van orgaanschade bij SLE. Dit onderzoek zal ook gericht zijn op de consequenties van de ziekte voor het individu en de maatschappij. Hopelijk zullen behandelbare risicofactoren opgespoord worden voor de verminderde kwaliteit van leven en de arbeidsuitval bij deze groep patiënten.

Het uiteindelijke doel van de verrichte en lopende onderzoeken in het SLE Cohort Amsterdam is het ontwerpen van strategieën om het optreden van complicaties bij SLE te voorkómen en deze preventiestrategieën in de dagelijkse praktijk toe te passen bij de behandeling van SLE-patiënten.