

VU Research Portal

Systemic lupus erythematosus

Tsang-A-Sjoe, M.W.P.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Tsang-A-Sjoe, M. W. P. (2019). *Systemic lupus erythematosus: pathophysiological and clinical aspects*.

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

Achtergrond

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een chronische auto-immuunziekte die het gehele lichaam aandoet. SLE komt veel meer voor bij vrouwen (ongeveer 90%) dan bij mannen en ontstaat meestal op jong volwassen leeftijd (15 – 40 jaar). Zodoende treft SLE vaak patiënten in de kracht en bloei van hun leven. SLE ontstaat door een complex samenspel van meerdere factoren, waarbij zowel genetische, hormonale als omgevingsinvloeden een rol spelen. Op celniveau wordt SLE gekenmerkt door verstoorde apoptose (geprogrammeerde celdood) en de vorming van antistoffen gericht tegen lichaamseigen eiwitten (voornamelijk eiwitten die zich in de celkern bevinden). Als gevolg hiervan ontstaat er een ontstekingsreactie en uiteindelijk ook schade aan weefsels en organen. Qua uitingsvormen kan SLE vrijwel alle organen aandoen, maar het vaakst zijn de gewrichten, de huid en de nieren aangedaan. De ernst van de ziekte wisselt van milde artralgie (gewrichtspijn) en huiduitslag, tot aan pijnlijke artritis (gewrichtsontsteking) en serositis (ontsteking van de vliezen om organen zoals van het hart of de longen) tot zelfs eindstadium nierfalen en psychose. Deze verschijnselen zijn niet bij iedere patiënt aanwezig en kunnen in de loop van de tijd per patiënt ook verschillen. Er zijn grofweg drie type patronen van ziekte-activiteit: langdurige remissie (ontbreken van ziekte-activiteit), afwisseling van remissie en exacerbatie (opvlamming van ziekte) en chronisch actieve ziekte. Alle drie deze patronen kunnen afwisselend in het ziektebeloop van één patiënt voorkomen. Dus, zowel patiënten als artsen hebben te maken met een zeer wisselende en onvoorspelbare ziekte.

De sterfte aan SLE was hoog voordat medicijnen als glucocorticoïden (waaronder prednison) en immuunsuppressiva (afweer onderdrukkende medicijnen zoals cyclofosfamide en azathioprine) ontdekt en gebruikt werden. In de jaren '50 van de vorige eeuw was de 5-jaars overleving ongeveer 50%, terwijl momenteel de 5-jaars overleving in verschillende delen van de wereld ruim boven de 90% is. Ondanks dat de overleving sterk verbeterd is, is de sterfte – bij deze vaak jonge patiënten – nog altijd verhoogd in vergelijking met de algemene bevolking. Bovendien hebben patiënten met SLE een hoge ziektelast, wat blijkt uit toename van orgaanschade gedurende het ziektebeloop, langdurig prednison gebruik, uitval uit het arbeidsproces en een verlaagde kwaliteit van leven. Er is dus behoefte aan nieuwe medicijnen en behandelingen om de uitkomst verder te verbeteren.

De studies die in dit proefschrift zijn beschreven, konden uitgevoerd worden dankzij het Amsterdams SLE cohort. Een cohort is een groep van patiënten die in de tijd vervolgd worden. Inmiddels hebben wij onze SLE patiënten in het cohort al vele jaren vervolgd. De meeste van hen zijn onder behandeling in het Amsterdam UMC, locatie VU medisch centrum en Reade (voormalig Jan van Breemen instituut). Zonder de toemeloze inspanning van onze patiënten hadden deze onderzoeken niet uitgevoerd kunnen worden. Het Amsterdams SLE cohort is in 2007 opgestart. Het doel van het cohort is om een beter begrip te verkrijgen van hoe SLE werkt en hoe het onze patiënten op de lange termijn vergaat. Hierdoor willen wij de zorg voor onze patiënten verder verbeteren. Wij doen dit door het verzamelen van gegevens via jaarlijkse bezoeken bij de (studie)arts op de polikliniek. Gegevens die wij verzamelen zijn onder andere ziekte-activiteit, medicijngebruik, orgaanschade en kwaliteit van leven. Daarnaast wordt bloed en urine afgenomen en opgeslagen voor verder onderzoek (biobanking). Op deze manier hebben wij een compleet beeld van onze patiënten: van celniveau, tot aan ziekte-activiteit en orgaanschade, tot aan kwaliteit van leven.

In deel I van dit proefschrift wordt de rol van genetische verschillen van twee soorten eiwitten onderzocht in relatie tot het ontstaan en de verschijningsvormen van SLE (hoofdstuk 2 en 3). In hoofdstuk 4 wordt de rol van een virus, genaamd Epstein-Barr virus, op ontstekingsreacties in de nier bij SLE onderzocht. Deel II van dit proefschrift gaat over de lange termijn uitkomsten van SLE patiënten. In hoofdstuk 5 wordt de relatie tussen remissie en lage ziekte-activiteit en orgaanschade bestudeerd. De relatie tussen remissie en kwaliteit van leven wordt in hoofdstuk 6 onderzocht. In hoofdstuk 7 wordt bekeken wat de reden is dat patiënten antimalaria medicijnen (zoals hydroxychloroquine) niet gebruiken. Deze medicijnen zijn namelijk de hoeksteen van de behandeling van SLE.

Genetische risicofactoren

Verschillen in genen (genetische variatie) dragen mede bij aan de kans om SLE te krijgen. In dit proefschrift wordt de genetische variatie bestudeerd van twee soorten eiwitten die van belang zijn in

het opruimen van immuuncomplexen. Een immuuncomplex is het complex van antistof met het eiwit waartegen het gericht is. De eiwitten die we bestudeerd hebben zijn complement C4 (C4) en de Fc-gamma receptoren II en III.

In **hoofdstuk 2** wordt C4 bestudeerd op het niveau van genetische variatie, concentratie eiwit in het bloed en de bindingscapaciteit aan eiwitten. C4 is een eiwit dat onderdeel is van het complement systeem, dat op zijn beurt weer een onderdeel is van het immuunsysteem. Evolutionair gezien is het complement systeem oud en maakt deel uit van de aangeboren immuniteit. Complement heeft verschillende functies waaronder het doden van micro-organismen (zoals bacteriën) en het opruimen van dode cellen. Eerdere studies hebben aangetoond dat een laag aantal genetische kopieën van C4 een risicofactor is voor SLE. Het meest voorkomend aantal kopieën voor een individu is 2, maar dit kan variëren van 0 tot 8. Een lager aantal kopieën leidt gemiddeld genomen tot een lagere concentratie van C4 in het bloed. De gedachte is dat individuen met een lagere concentratie C4 minder goed in staat zijn om dode cellen en immuuncomplexen op te ruimen. Hierdoor kunnen eiwitten van de celkern te lang blootgesteld blijven aan het immuunsysteem en kunnen er antistoffen gevormd worden. Deze antistoffen tegen eiwitten in de celkern zijn een kenmerkend fenomeen van SLE. Er bestaan twee vormen van C4: C4A en C4B. Met name C4A wordt verantwoordelijk geacht voor het klaren van immuuncomplexen. In onze studie vonden wij een verband tussen een laag aantal kopieën van C4 – voornamelijk door een laag aantal kopieën van C4A – en SLE. Onder de SLE patiënten bleek daarnaast dat patiënten met een laag aantal kopieën van C4 vaker serositis hadden, maar we vonden geen relatie met andere ziekte verschijnselen. Twee eerdere studies vonden elk een relatie met een ander ziekte verschijnsel. Dit alles in overweging nemende, vermoeden wij dat, ondanks dat wij een relatie vonden met serositis, een laag aantal kopieën van C4 niet gerelateerd is met een bepaalde uitingvorm van SLE. Ten derde beschreven wij een nieuwe mutatie (genetische verandering) die leidt tot volledige afwezigheid van C4A. Tot slot ontwikkelden wij een nieuwe test waarmee we de hoeveelheid C4A en C4B kunnen meten door hun binding aan eiwitten. De meest gangbare test maakt het onderscheid tussen C4A en C4B namelijk met behulp van een specifiek kenmerk (antigeen) op het eiwit. Dit is echter niet zo nauwkeurig en leidt in een klein percentage tot een foute toewijzing van de concentratie van C4A aan C4B en omgekeerd. In de onderzochte SLE patiënten waren er geen aanwijzingen dat de bindingscapaciteit (dus de functie), zoals gemeten met de nieuwe test, afwijkt van gezonde controles. Wel kan met deze test in de toekomst C4A en C4B nauwkeuriger bestudeerd worden.

In **hoofdstuk 3** worden de Fc-gamma receptoren II en III bestudeerd. Fc-gamma receptoren zijn eiwitten die eveneens betrokken zijn bij het klaren van immuuncomplexen, maar ook bij het remmen en activeren van het immuunsysteem. Fc-gamma receptoren bevinden zich op de celwand van leukocyten (witte bloedcellen). Wanneer Fc-gamma receptoren binden aan antilichamen komt er een immuunreactie op gang. Voor bijna alle Fc-gamma receptoren leidt dit tot toename van de ontstekingsreactie. Alleen Fc-gamma receptor IIb is in staat na binding aan een antilichaam de immuunreactie te remmen. Wanneer de balans tussen activerende en remmende signalen verstoord raakt, kan dat leiden tot een immuunreactie tegen lichaamseigen eiwitten (auto-immuniteit). Eerdere studies vonden inderdaad een verband tussen genetische variatie van de Fc-gamma receptoren (die overigens veelvuldig voorkomt) en het ontstaan van SLE. De studies onderzochten echter steeds één of enkele genetische variaties (polymorfismen). Wij onderzochten in één groep van patiënten alle bekende polymorfismen die in eerdere studies van belang bleken én een nieuw polymorfisme. Op deze manier konden wij het effect van een individueel polymorfisme op de kans om SLE te ontwikkelen beter bepalen. Wij vonden dat 3 soorten variaties onafhankelijk van elkaar het risico op SLE verhoogden. Een van deze variaties was een polymorfisme van Fc-gamma receptor IIb. Toen wij nauwkeurig onderzochten wat de effecten van dit polymorfisme waren, bleek dat Fc-gamma receptor IIb hierdoor meer tot uitdrukking werd gebracht op een specifiek type leukocyt. Een andere opvallende bevinding was dat hoewel de aanwezigheid van dit polymorfisme het risico op SLE vergroot, het de kans op het ontwikkelen van nefritis (nierontsteking), een ernstige uiting van SLE, juist verkleint. Verder onderzoek is nodig om deze tegenstelling verder op te helderen.

Epstein-Barr virus

Al vele decennia wordt verondersteld dat een infectie met het Epstein-Barr virus (EBV, onder andere bekend als de veroorzaker van de ziekte van Pfeiffer) een belangrijke rol speelt in het krijgen van SLE.

Nadat EBV een individu heeft geïnfecteerd, blijft het slapend aanwezig in B-cellen (een type witte bloedcel). Hier is het virus echter niet volledig inactief. Eerder onderzoek liet namelijk zien dat deze geïnfecteerde B-cellen kleine blaasjes uitscheiden die exosomen genoemd worden. De exosomen afkomstig van EBV-geïnfecteerde B-cellen bevatten eiwitten (onder andere EBER1) die van EBV afkomstig zijn. Van exosomen is bekend dat zij een rol hebben in de communicatie tussen cellen, maar zouden exosomen ook als handlangers van EBV kunnen functioneren?

In **hoofdstuk 4** onderzochten we of exosomen van belang zouden kunnen zijn bij lupus nefritis (nierontsteking als gevolg van SLE). Eerst onderzochten we nier bipten (stukjes nier weefsel) van patiënten met lupus nefritis. Daarin vonden wij wel het eiwit EBER1, maar niet het virus zelf, wat suggereert dat het eiwit niet in de nier zelf is aangemaakt, maar van elders komt. Deze gedachte werd ondersteund met de vondst van exosomen gevuld met EBER1 in het bloed van SLE patiënten, terwijl we dit niet bij individuen zonder SLE vonden. Door onderzoek in de nier bipten kregen wij aanwijzingen dat een bepaald type cel in de nier, tubulaire epitheel cellen (TECs) genaamd, mogelijk betrokken zijn. Door vervolg experimenten vonden we dat een bepaalde receptor op deze TECs, genaamd Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) specifiek betrokken is in het opnemen van exosomen in de cel. Nadat deze exosomen opgenomen zijn in de cel, vindt er een verhoogde uitscheiding van signaalstoffen plaats, zoals interleukine-6 en tumor necrosis factor alpha, die de ontstekingsreactie versterken. We konden de uitscheiding van deze signaalstoffen ook weer remmen door hydroxychloroquine (als medicijn ook bekend als Plaquenil®) of een specifieke remmer voor een bepaalde receptor, die Toll-like receptor 3 heet, toe te voegen. Al deze experimenten bij elkaar laten zien dat TECs via KIM1 in staat zijn om specifiek exosomen in de cel op te nemen. Nadat EBER1 via deze exosomen binnen in de cel is gebracht, wordt er via TLR3 een ontstekingsreactie op gang gebracht, die verdere ontsteking in lupus nefritis kan verergeren. Verder onderzoek is nodig om na te gaan of specifieke blokkade van TLR3 een behandelmogelijkheid voor lupus nefritis is.

Lange termijn uitkomst en treat-to-target

In deel II van dit proefschrift beschrijven wij onderzoeken naar de lange termijn uitkomsten van SLE. Aangezien de overleving sterk verbeterd is in afgelopen decennia, is de nadruk meer komen te liggen op het voorkomen van orgaanschade en het behouden van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven. Treat-to-target (T2T) is een behandelstrategie, waarbij vooraf een doel wordt gesteld om vervolgens te worden nagestreefd gedurende de behandeling. De veronderstelling daarbij is dat het bereiken van dit doel moet leiden tot een verbeterde uitkomst op de lange termijn. Als het gestelde doel niet behaald wordt, dient de behandeling aangepast te worden totdat het doel wel bereikt is. T2T strategieën zijn van succes gebleken in de behandeling van onder andere diabetes mellitus (suikerziekte), hypertensie (verhoogde bloeddruk) en reumatoïde artritis (reuma). Logischerwijs rees de vraag of T2T ook de uitkomst voor SLE patiënten zou kunnen verbeteren.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de factoren die in relatie staan met het ontwikkelen van nieuwe schade aan de organen bij SLE. Daarnaast onderzochten we of er een relatie was tussen remissie (het ontbreken van ziekte-activiteit) of Lupus Low Disease Activity State (LLDAS, lage ziekte-activiteit) en het ontstaan van nieuwe orgaanschade. We vonden dat iets meer dan de helft van onze patiënten al enige vorm van orgaanschade hadden op het moment dat zij begonnen aan ons cohort onderzoek. Schade aan de nieren kwam daarbij het meeste voor. We vonden drie factoren die het optreden van nieuwe orgaanschade voorspelden: het optreden van ernstige opvlammingen van de ziekte, de gemiddelde dosis prednison en het hebben of hebben gehad van nierontsteking op het moment van deelname aan het cohort. Remissie gedurende 5 jaar was aanwezig in 32,5% van de patiënten en LLDAS $\geq 50\%$ van de cohortbezoeken was aanwezig in 64,5% van de patiënten. Zowel langdurige remissie als LLDAS $\geq 50\%$ van de cohortbezoeken waren geassocieerd met een minder sterke toename van orgaanschade. Wij concludeerden dat deze bevindingen de gedachte ondersteunen dat remissie en LLDAS haalbare en relevante doelen zijn in een T2T behandelstrategie.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de relatie tussen remissie en kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de vragenlijst short-form 36 (SF36), die onderverdeeld kan worden in een fysiek (of lichamenlijk) (PCS) en mentaal (psychisch) (MCS) deel. Wij vonden dat patiënten in remissie een hogere kwaliteit van leven hebben dan patiënten die niet in remissie zijn. Patiënten met een hogere score op het gebied van lichamenlijk functioneren (hoge PCS) waren vaker in remissie en hadden ook vaker betaalde arbeid, terwijl ze juist minder orgaanschade hadden, een lagere

bloedbezinking, lagere ziekte-activiteit volgens de patiënt zelf en een lager gewicht ten opzichte van de lengte (body mass index). Patiënten met een hoger psychisch functioneren (hogere MCS) waren vaker van blanke etniciteit en hadden lagere ziekte-activiteit volgens de patiënt zelf. Verder zagen wij een stapsgewijze verhoging in PCS naar gelang het niveau van remissie. Patiënten in remissie zonder immuunsuppressiva (afweer onderdrukkende medicijnen) hadden een hogere PCS dan patiënten in remissie met immuunsuppressiva. Patiënten in remissie met immuunsuppressiva hadden weer een hogere PCS dan patiënten die niet in remissie waren. Voor MCS vonden wij niet zo een relatie met remissie. Ook deze studie ondersteunde de gedachte dat remissie een doel zou kunnen zijn in T2T behandelstrategie met het oog op behoud van kwaliteit van leven.

Hydroxychloroquine

Antimalaria medicijnen, waarvan hydroxychloroquine (HCQ) het vaakst wordt voorgeschreven, zijn de hoeksteen van de behandeling van SLE. De belangrijkste gunstige effecten die aan HCQ toegeschreven worden zijn: vermindering van ziekte-activiteit, voorkómen van opvlammingen, vermindering van toename van orgaanschade en verbeterde overleving. HCQ wordt vaak goed verdragen en bijwerkingen zijn meestal mild. Beschadiging van het netvlies van het oog door hydroxychloroquine-gerelateerde retinopathie (hierna: HCQ-gerelateerde retinopathie) is een ernstige en onomkeerbare mogelijke bijwerking, die leidt tot gezichtsveldverlies. HCQ-gerelateerde retinopathie komt na 5 jaar bij ongeveer 1% van de patiënten voor. Ook een hogere dosering HCQ wordt als risicofactor beschreven voor het optreden van retinopathie.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we waarom sommige patiënten, ondanks de gunstige effecten, geen HCQ gebruikten. Wij vonden dat 92,1% van de patiënten ooit gedurende hun ziektebeloop HCQ had gebruikt. 73,2% van de patiënten gebruikte HCQ bij hun laatste bezoek aan het cohort. Opvallend was dat juist patiënten die nefritis hadden gehad relatief vaker geen HCQ gebruikten. De belangrijkste reden dat patiënten geen HCQ gebruikten was bijwerkingen. Bij slechts 1 patiënte was HCQ gestaakt vanwege retinopathie. Ook onderzochten we de gemiddelde dosis, gewogen tegen de 'lean body mass' van het lichaam (ook wel vetvrije massa genoemd). Een dosering tot 6,5 mg/kg vetvrije massa wordt aanbevolen als bovengrens. Bij de patiënten in ons cohort had 87,5% van de patiënten een dosering boven deze grens. Wij concludeerden dat HCQ frequent werd voorgeschreven in ons cohort. Ook al was de dosering vaak hoger dan 6,5 mg/kg vetvrij massa, deze dosering lijkt over het algemeen toch goed verdragen te worden. Tot slot wilden wij extra aandacht vragen voor het belang van HCQ-gebruik bij patiënten die nefritis hebben doorgemaakt.

Algemene discussie en toekomstperspectief

In de algemene discussie en toekomstperspectief worden suppletie van Fc-gamma receptor IIb en blokkade van Toll-like receptoren als mogelijke aangrijpingspunten besproken waarop nieuwe medicijnen ontwikkeld zouden kunnen worden. Hiervoor is wel eerst meer onderzoek nodig. In afgelopen jaren is in Nederland een landelijk register voor SLE ontwikkeld. Dit zogeheten Dutch Auto-immune REgistry (DAiRE) heeft als doel om gegevens te verzamelen van SLE patiënten die in Nederland bij academische en grote perifere ziekenhuizen behandeld worden. Met behulp van deze gegevens zal in de toekomst SLE in Nederland nog beter in kaart kunnen worden gebracht wat betreft ziekte karakteristieken, medicatie gebruik, lange termijn uitkomsten, gebruik van zorg (zorgconsumptie), arbeidsparticipatie en kwaliteit van leven.

Tot slot, vonden wij in hoofdstuk 5 en 6 dat in ons cohort remissie een redelijk en reëel doel lijkt te zijn in een T2T strategie. Het probleem is echter dat remissie niet actief als doel werd nagestreefd. Daarom kan nog niet geconcludeerd worden dat het bereiken van remissie ook leidt tot minder sterke toename van orgaanschade en verbetering van kwaliteit van leven. Hiervoor is een nieuwe studie nodig waarbij bij een deel van de patiënten remissie actief wordt nagestreefd en waarbij een ander deel de 'standaard zorg' krijgt. Een belangrijk aandachtspunt bij zo een studie is of de bijwerkingen door intensievere behandeling opwegen tegen het bereiken van remissie.

Conclusie

SLE is een onvoorspelbare, zeer variabele en soms ernstige auto-immuunziekte, die een levenslange impact heeft op vaak jonge personen. Onafgebroken inspanningen door onderzoekers en patiënten hebben de uitkomst in afgelopen decennia sterk verbeterd. Ondanks deze inspanningen is remissie nog

steeds niet haalbaar in een meerderheid van de patiënten, wat nog maar eens het belang van nieuwe medicijnen en behandelingen benadrukt. De studies in dit proefschrift hebben de oorzaken en de lange termijn uitkomsten van SLE bestudeerd. Toekomstig onderzoek zal zich richten op beter begrip van de ziekte en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en nieuwe testen om de ziekte (verschijnselen) te voorspellen. Tegelijkertijd zullen we met de nu beschikbare medicijnen en inzichten de zorg voor de huidige patiënten verder proberen te verbeteren.