



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systemic lupus erythematosus : from diagnosis to prognosis

Rijnink, E.C.

Citation

Rijnink, E. C. (2017, October 12). *Systemic lupus erythematosus : from diagnosis to prognosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54934>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/54934>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden

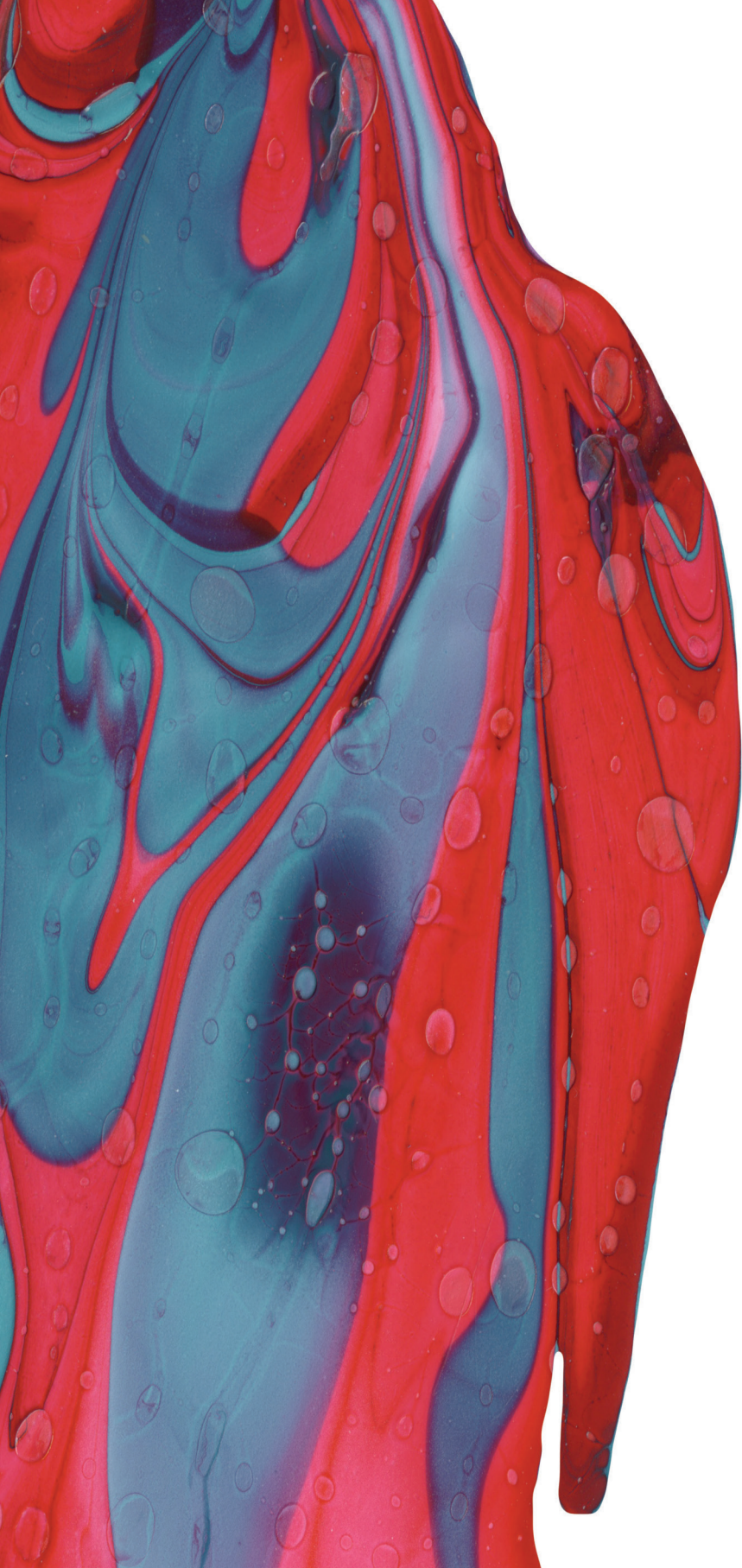


The handle <http://hdl.handle.net/1887/54934> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rijnink, E.C.

Title: Systemic lupus erythematosus : from diagnosis to prognosis

Issue Date: 2017-10-12



Chapter 10

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Systemische lupus erythematosus (SLE) of kortweg "lupus" is een auto-immuunziekte, dat wil zeggen een ziekte waarbij het immuunsysteem lichaamseigen stoffen aanvalt. SLE is een zeldzame ziekte (6 à 7 per 100,000 mensen) die met name jonge vrouwen treft. Het immuunsysteem zorgt ervoor dat we beschermd zijn tegen ziekmakende indringers, zoals virussen en bacteriën. Normaal gesproken is ons lichaam in staat om bestanddelen van lichaamsvreemde wezens te onderscheiden van lichaamseigen bestanddelen, maar in het geval van een auto-immuunziekte als SLE is dit onderscheidend vermogen gestoord. Als gevolg hiervan wordt het immuunsysteem geactiveerd, hetgeen onder andere leidt tot de vorming van afweerstoffen of "antistoffen" tegen lichaamseigen bestanddelen. In patiënten met SLE zijn deze antistoffen vaak gericht tegen bestanddelen van celkernen. Het aantonen van deze zogenaamde "antinucleaire antistoffen" (ANA, "nucleus" betekent celkern) vormt dan ook een belangrijke pijler om tot de diagnose SLE te komen. Deze afweerreacties en antistoffen kunnen verspreid door het hele lichaam ontstekingsreacties teweegbrengen, waardoor SLE uitingsvormen in veel verschillende organen kan hebben. Om deze reden is SLE ook wel "systemisch", dat wil zeggen dat het hele lichaam of "systeem" betrokken kan zijn. De naam "lupus" stamt uit de Middeleeuwen, zo genoemd omdat de karakteristieke huidaandoening die bij een aantal lupuspatiënten kan worden gezien in het gelaat deed denken aan de beet van een wolf – ook wel *lupus* in het Latijn. Deze huidaandoening evenals een aantal andere huidaandoeningen bij lupus kenmerkt zich door een rode verkleuring, vanwaar de term "erythematosus" (rood) in de naam van deze ziekte is opgenomen.

Door het systemische karakter kent SLE veel verschillende uitingsvormen. De diagnose SLE wordt gesteld op basis van een combinatie van symptomen en bloeuitslagen, waarbij andere ziektes moeten worden uitgesloten. Artsen kunnen bij het stellen van de diagnose zich richten tot classificatiecriteria voor SLE zoals opgesteld door de *American College of Rheumatology* (ACR) en meer recent door de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC). De meest recente SLICC criteria staan vermeld in **Tabel 1**. Om de diagnose SLE te stellen moet een patiënt ten minste aan vier criteria voldoen, waarvan ten minste een "klinisch criterium" en ten minste een "immunologisch criterium". Klinische bevindingen in deze classificatie zijn bevindingen met name op basis van de anamnese (het uitvragen van de klacht) en het lichamelijk onderzoek. Immunologische afwijkingen kan de arts door middel van laboratoriumbepalingen vaststellen. Los van de conventionele eis om aan minstens vier criteria te voldoen, kan de diagnose SLE laagdrempeliger gesteld worden in het geval van nierontsteking passend bij lupus (op basis van een nierbiopsie) en de aanwezigheid van ANA of anti-DNA afweerstoffen.

Tabel 1 SLICC classificatiecriteria voor SLE.

criterium	Uitleg
Klinische criteria	
1. (Sub)acute cutane lupus	Vlinderexantheem: rode uitslag over de wangen en de neusrug (vlindervormig) Bulleuze lupus: huiduitslag met blaren passend bij lupus Maculopapuleus exantheem: rode bobbelige huiduitslag passend bij lupus Fotosensitiviteit: uitslag door zonlichtovergevoeligheid passend bij lupus Toxische epidermale necrolyse: afsterven van de bovenste huidlaag met blaarvorming Subacuut cutane lupus: huidafwijkingen lijkend op psoriasis
2. Chronische cutane lupus	Discoïde lupus: discusvormige, schilferende, verdikte huiduitslag op het gezicht, de hoofdhuid, oren, borst of armen passend bij lupus Lupus panniculitis: dieper gelegen huidontsteking Slijmvliesafwijkingen Chilblain lupus: door koude uitgelokte huidafwijkingen
3. Zweetjes/aften	Zweetjes (ulcera of aften) in de neus en/of mond
4. Niet verlittekenende alopecia	Hoofdhaar dat verspreid dunner en/of breekbaarder wordt, waarbij gebroken haren te zien zijn
5. Artritis (≥2 gewrichten)	Gewrichtszwelling Gewrichtspijnen en ten minste 30 minuten ochtendstijfheid
6. Serositis	Pleuritis: ontsteking van het borstvlies (vlies om de longen) Pericarditis: ontsteking van het hartzakje (vlies om het hart)
7. Nefritis	Ontsteking van de nieren, zich onder andere uitend in eiwit en/of bloed in de urine
8. Neuropsychiatrische afwijkingen	Aantasting van het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg); onder andere epilepsie, concentratie- en geheugenproblemen en hallucinaties
9. Hemolytische anemie	Te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede) door afbraak van rode bloedcellen
10. Leukocytopenie	Te weinig witte bloedcellen met daarbij een verhoogd infectierisico
11. Trombocytopenie	Te weinig bloedplaatjes met daarbij een verhoogd bloedingsrisico
Immunologische criteria	
1. Antinucleaire antistoffen (ANA)	Antistoffen tegen onderdelen van celkernen
2. Anti-dubbelstrengs DNA antistoffen (anti-dsDNA)	Antistoffen tegen DNA
3. Anti-Smith antistoffen (anti-Sm)	Anti-Sm antistoffen zijn genoemd naar de eerste patiënte in wiens bloed ze zijn aangetoond (haar naam was Smith). Deze antistoffen worden bijna uitsluitend in SLE patiënten gevonden
4. Antifosfolipide antistoffen	Antistoffen tegen het omhulsel van de cel. Aanwezigheid hiervan leidt tot een verhoogde stollingsneiging
5. Laag complement	Complementeiwitten worden gebruikt bij het opruimen van complexen met antistoffen in het bloed. Bij SLE kan het complement verlaagd zijn doordat het veel verbruikt wordt bij het opruimen van de antistofcomplexen.
6. Directe Coombs' test	Een test die gebruikt wordt voor het aantonen van antistoffen tegen rode bloedcellen

Buiten de verschijnselen die zijn opgenomen in de classificatiecriteria kent SLE nog een aantal andere uitingsvormen die minder voorkomen, zoals ontsteking van de hartspier, of die minder specifiek zijn voor SLE, zoals koorts en malaise. De grote variëteit aan uitingsvormen van SLE en overlap van deze symptomen met een aantal andere ziektes kunnen de diagnose bemoeilijken. De diagnose wordt gesteld op basis van het voorkomen van een combinatie van verschillende symptomen en er bestaat geen test die op zichzelf zekerheid geeft. In dit proefschrift zijn verschillende problemen onderzocht die verband houden met het stellen van de diagnose SLE op basis van weefselonderzoek en klinische bevindingen. Weefselonderzoek in dit kader bestaat uit het onderzoeken met behulp van een microscoop van weefsel dat is verkregen door het nemen van een biopsie of postmortaal verkregen weefsel via een obductie. Klinische bevindingen zijn gegevens die de arts verzamelt op basis van de anamnese (het uitvragen van de klacht) en het lichamelijk onderzoek. Zoals blijkt uit de classificatiecriteria, is natuurlijk ook aanvullend laboratoriumonderzoek bij de klinische evaluatie van een patiënt met SLE van groot belang. Verder is in dit proefschrift onderzocht hoe men de uitkomst van betrokkenheid van de nieren bij SLE beter kan voorspellen, strevend naar de toepassing van het concept van "gepersonaliseerde geneeskunde" (personalised medicine). Personalised medicine is het concept waarbij wordt geprobeerd afzonderlijke patiënten in zo specifiek mogelijke subgroepen in te delen die gelijk zijn wat betreft hun ernst van de ziekte, verwachte beloop en verwachte respons op behandeling. Op deze manier kan een betere en nauwkeurigere beslissing worden genomen om een individuele patiënt te behandelen die baat zal hebben bij de behandeling, terwijl op deze manier ook wordt voorkomen dat een patiënt onterecht wordt behandeld en daarmee wordt blootgesteld aan mogelijk ernstige bijwerkingen van medicijnen.

Nierbetrokkenheid bij SLE, ook wel lupus nefritis genoemd, is een van de meest ernstige uitingen van SLE. Minstens 50% van de patiënten heeft op enig moment tekenen van lupus nefritis als uiting van SLE. De nieren zorgen ervoor dat afvalstoffen uit het bloed gefilterd worden en in de urine terecht komen, de vocht- en zoutbalans gereguleerd worden en dat bepaalde hormonen en vitamines gemaakt worden. Voorbeelden hiervan zijn erythropoïetine ("epo" zorgt voor aanmaak van rode bloedcellen) en vitamine D (zorgt voor calciumstofwisseling). Bij nierschade door lupus nefritis kan het zijn dat de ontstoken bloedfilterlichaampjes, "glomeruli" genoemd, niet meer goed werken. Hierdoor kunnen eiwitten en/of bloedcellen in de urine terecht komen als teken van schade aan de glomeruli. Verder kunnen de nieren dan niet meer goed het bloed van afvalstoffen ontdoen, de vocht- en zoutbalans op peil houden en in een laat stadium door hun verminderde functioneren leiden tot bloedarmoede en botontkalking. De nierfunctie kan in het laboratorium geschat worden door het meten van het "creatinine" in het bloed. Deze stof is een afbraakproduct van spieren en wordt volledig via de nieren uitgescheiden. Als de nieren minder functioneren, kan creatinine dus minder goed worden uitgescheiden via de urine en ophopen in het bloed. De uitscheiding of "klaring" van creatine wordt gebruikt als maat voor nierfunctie. Als de nierfunctie of "creatinineklaring" minder dan

$\pm 15\%$ bedraagt, is er sprake van eindstadium nierfalen. Op dat moment is dialyse of niertransplantatie noodzakelijk.

Omdat SLE valt onder de zogenaamde “reumatische” ziektes, waarbij er veelal ontsteking is van gewrichten, botten, spieren of bindweefsel, worden patiënten met SLE veelal behandeld door reumatologen. Classificatiecriteria voor SLE zijn dan ook gebruikelijk ontwikkeld om patiënten met SLE te kunnen onderscheiden van patiënten zonder SLE zoals men deze zou kunnen treffen in de spreekkamer van de reumatoloog. Echter, ook andere medisch specialisten komen in aanraking met patiënten met SLE. Het is duidelijk dat de patiëntengroep waarvan patiënten met SLE bij andere specialismes moeten worden onderscheiden andere soorten ziektes heeft dan de patiëntengroep in de reumatologieklinieken. Bijvoorbeeld, een reumatoloog moet een patiënt met “reuma” en gewrichtspijn kunnen onderscheiden van een patiënt met SLE met gewrichtspijn, terwijl een dermatoloog een patiënt met huiduitslag ten gevolge van SLE moet kunnen onderscheiden van een patiënt met een huiduitslag en een andere huidziekte. Waarschijnlijk kunnen criteria voor SLE niet zonder meer worden toegepast door verschillende specialisten.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift is onderzocht hoe de SLICC en ACR criteria voor SLE presteren als deze worden toegepast bij patiënten met nierziekten die worden gezien door artsen die gespecialiseerd zijn in nierziekten, zogenoemde “nefrologen”. De patiënten in deze studie hadden een nierziekte waarvoor een nierbiopsie werd verricht om de diagnose te stellen. Heel suggestief voor lupus nefritis is het “full house” patroon bij immunofluorescentie. Immunofluorescentie is een techniek waarbij antistoffen en andere eiwitten van het immuunsysteem zichtbaar kunnen worden gemaakt op weefselniveau door middel van fluorescentie. Omdat SLE wordt gekenmerkt door de aanmaak van veel antistoffen en andere eiwitten van het immuunsysteem leidt dit in veel gevallen tot een sterk positieve aankleuring bij immunofluorescentie – vandaar het zogenoemde “full house patroon”. In hoofdstuk 2 zijn 149 patiënten met een dergelijk patroon onderzocht. Een deel van deze patiënten bleek daadwerkelijk SLE (79%) te hebben en een deel niet (21%). Deze verdeling betreft zogenaamde “klinische diagnoses”, oftewel diagnoses gesteld door de arts op basis van ervaring en expertise – los van de classificatiecriteria. Vervolgens werd gekeken hoe deze klinische diagnoses zich verhouden tot de diagnoses die gesteld zouden worden op basis van de classificatiecriteria. De SLICC criteria bleken van nut te zijn om patiënten met SLE te kunnen detecteren: alle patiënten met de klinische diagnose SLE voldeden aan ten minste vier SLICC criteria. De ACR criteria daarentegen detecteerden 95% van de patiënten met SLE. Het laagdrempelige criterium van de SLICC classificatie, waarbij alleen de aanwezigheid van lupus nefritis in combinatie met ANA en/of anti-DNA antistoffen genoeg is voor de diagnose, bleek niet van toegevoegde waarde te zijn. Er werden dus geen extra patiënten met SLE geïdentificeerd door het hanteren van dit laagdrempelige criterium die niet gedetecteerd zouden zijn geweest als er een hogere afkapwaarde (ten minste vier criteria zoals gebruikelijk) zou worden gesteld. Het bleek zelfs dat het toepassen van dit laagdrempelige criterium van de SLICC classificatie

resulteerde in het onterecht stellen van de diagnose SLE bij drie patiënten: deze patiënten hadden volgens de arts geen SLE, maar voldeden wel aan het laagdrempelige criterium. De bevindingen van deze studie laten zien dat de SLICC criteria nuttig zijn om SLE te diagnosticeren onder patiënten met nefritis in de nefrologiekliniek, alhoewel waakzaamheid is geboden bij het hanteren van het laagdrempelige niercriterium.

In **hoofdstuk 3** is dezelfde groep patiënten onderzocht als in hoofdstuk 2. De focus in hoofdstuk 3 lag op het onderscheid tussen patiënten met en zonder SLE. Het ging hier dus om een groep van 149 patiënten met een nierziekte waarbij de nierbiopsie met full house patroon zeer suggestief was voor lupus nefritis. Sommige artsen zouden wellicht stellen dat deze patiënten zelfs lupus nefritis hadden op basis van de bevinding bij nierbiopsie alleen. Van deze groep bleek 79% daadwerkelijk SLE te hebben volgens de arts; deze groep patiënten werd in de studie de "lupus full house nefropathie (FHN)" groep genoemd. De overgebleven 21% van de patiënten bleek volgens de arts geen SLE te hebben. De oorzaak van de nierziekte met full house immunofluorescentie was in de meerderheid (63%) van deze patiënten onbekend. Deze groep patiënten zonder bekende oorzaak werd de "idiopathische non-lupus FHN" groep genoemd. De overgebleven (38%) patiënten had een nierziekte passend bij een andere diagnose dan lupus nefritis; er werd dus een oorzaak gevonden. Het onderscheid tussen patiënten met lupus nefritis (lupus FHN groep) en patiënten zonder bekende oorzaak van de nierziekte (idiopathische non-lupus FHN groep) is onderzocht op het vlak van klinische kenmerken, afwijkingen op weefselniveau en uitkomsten op de lange termijn. De vraag is of (i) idiopathische non-lupus FHN een vorm van SLE is die zich beperkt tot de nier; (ii) patiënten met idiopathische non-lupus FHN later in het beloop van hun ziekte kenmerken van SLE ontwikkelen en uiteindelijk voldoen aan classificatiecriteria, of (iii) dat patiënten met FHN zonder SLE een compleet andere vooralsnog onbekende ziekte representeren. Er werden opvallende verschillen gevonden tussen lupus en non-lupus FHN patiënten. Patiënten met idiopathische non-lupus FHN waren vaker van het mannelijke geslacht, hun nierbiopsieën lieten een ander patroon van schade zien, klinisch hadden ze meer eiwit en minder rode bloedcellen in de urine en minder vaak verlaagde complementeiwitten dan patiënten met lupus FHN (zie **Tabel 1** voor definities). Opvallend was dat patiënten met een bepaald patroon van schade waarbij ontsteking werd gezien eerder eindstadium nierfalen bereikten als zij idiopathische non-lupus FHN hadden in vergelijking met lupus FHN. Deze resultaten laten zien dat hoewel het full house patroon een immunofluorescentiepatroon is dat het meest wordt gezien bij SLE, het van groot belang is te realiseren dat het bij een aantal andere nierziekten kan voorkomen evenals bij een idiopathische variant met een bijzonder slecht vooruitzicht wat betreft de nierfunctie.

Net als SLE zelf is lupus nefritis erg variabel wat betreft de klinische verschijnselen en beloop. Deze klinische variabiliteit reflecteert het brede spectrum van afwijkingen die men kan zien op weefselniveau in een nierbiopsie onder de microscoop – zogenaamde "histologische" afwijkingen. De histologische afwijkingen in lupus nefritis zijn geïdentificeerd

volgens de *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) classificatie voor lupus nefritis. De meest ernstige klassen van lupus nefritis – de klassen III en IV – zijn gedefinieerd als nierbiopsieën waarbij respectievelijk minder of meer dan 50% van de glomeruli (bloedfilterlichaampjes) zijn ontstoken. Deze ernstige vorm van nefritis kan leiden tot eindstadium nierfalen en overlijden. Volgens de huidige richtlijnen voor de behandeling van lupus nefritis, moeten *alle* patiënten met klasse III/IV lupus nefritis worden behandeld met zware afweeronderdrukkende medicijnen, waaronder prednison en vormen van chemotherapie. Deze medicijnen kunnen gepaard gaan met ernstige bijwerkingen zoals onvruchtbaarheid, ontwikkeling van kanker en infecties. Echter, het op één hoop gooien van verschillende vormen en gradaties van ontsteking in klasse III/IV maskeert mogelijk kenmerken die wellicht zouden kunnen aangeven dat een patiënt een milder of juist een agressiever beloop van de ziekte zal hebben. Het gevolg van deze grote mengeling van afwijkingen in klasse III/IV is dat er wordt opgelegd dat alle patiënten behandeld moeten worden met deze zware medicijnen ongeacht de ernst van de ontsteking. Als kenmerken van een milder of juist agressiever beloop zouden bestaan, zouden sommige patiënten wellicht een minder zware behandeling kunnen krijgen, terwijl andere patiënten misschien zelfs nog zwaarder behandeld zouden moeten worden. Deze hypothese is onderzocht in het tweede deel van dit proefschrift.

Het natuurlijke beloop (zonder therapie) van klasse III/IV lupus nefritis is onderzocht in **hoofdstuk 4**. Het doel van deze studie was om een subgroep aan te tonen van patiënten met een gunstige uitkomst die wellicht zouden kunnen profiteren van behandeling zonder de zware afweeronderdrukkende medicijnen. Uit de archieven zijn 101 patiënten met klasse III/IV lupus nefritis geïdentificeerd, waarvan drie patiënten in het verleden om verschillende redenen in strijd met de behandelrichtlijnen niet behandeld bleken te zijn geweest met afweeronderdrukkende medicijnen. Deze drie patiënten lieten een gunstig beloop zien wel 9–24 jaar na nierbiopsie. Interessant genoeg was het beloop van nierfunctie van deze drie patiënten ook niet verschillend van het beloop van de andere 98 patiënten in de studie die wel waren behandeld met afweeronderdrukkende medicijnen. Deze drie patiënten zijn bewijs voor het bestaan van de subgroep van patiënten met klasse III/IV lupus nefritis met een gunstig natuurlijk beloop. De huidige richtlijnen leiden daarom in een aantal gevallen tot overbehandeling van patiënten met lupus nefritis.

In **hoofdstuk 5** is verder onderzocht welke kenmerken mogelijk van belang kunnen zijn om de uitkomst van patiënten met lupus nefritis te kunnen voorspellen. In deze studie zijn 105 patiënten met verschillende klassen lupus nefritis volgens de eerdergenoemde ISN/RPS classificatie onderzocht. Vijftig histologische kenmerken en tien klinische kenmerken werden getest of deze al dan niet verband hielden met verschillende uitkomsten. Deze uitkomsten waren de hoogte van de nierfunctie op de lange termijn, het doormaken van een opvlaming van lupus nefritis en het bereiken van eindstadium nierfalen. Dit onderzoek liet duidelijk zien dat het voorspellen van deze uitkomsten beter kan dan momenteel gebeurt aan de hand van ISN/RPS klassen. Specifieke histologische kenmerken

van de nierbiopsie, zoals de aanwezigheid van verlittekening en celdood, zijn met name van belang om een slechte uitkomst te voorspellen, evenals klinische kenmerken als niet-westerse afkomst en hogere leeftijd. Een arts kan aan de hand van deze kenmerken dan bepalen of een patiënt waarschijnlijk een agressief beloop van de ziekte zal hebben en zware behandeling moet starten, of dat er een wat meer terughoudende aanpak op zijn plaats is.

In tegenstelling tot lupus nefritis, waarover relatief veel bekend is, is neuropsychiatrische lupus waarschijnlijk de minst begrepen uitingsvorm van SLE. Ongeveer 15–80% van de patiënten met SLE krijgt op enig moment een uiting van neuropsychiatrische lupus. Bij neuropsychiatrische lupus is er ontsteking van de hersenen of van zenuwen, hetgeen kan leiden tot uiteenlopende verschijnselen zoals hoofdpijn, epilepsie, psychose, een hersenbloeding of -infarct, depressie en aantasting van zenuwen in ledematen. De moeilijkheid om neuropsychiatrische lupus te diagnosticeren kan worden verklaard door de afwezigheid van duidelijke definities voor de diagnose, de afwezigheid van een test die met 100% zekerheid neuropsychiatrische lupus kan vaststellen en de grote verscheidenheid aan neuropsychiatrische symptomen. Omdat het nemen van een biopsie uit het brein vaak praktisch niet mogelijk en niet wenselijk is, is er ook weinig bekend over wat daadwerkelijk de patronen van schade en ontsteking zijn op weefselniveau.

In dit proefschrift is getracht om de schade op weefselniveau van neuropsychiatrische lupus beter in kaart te brengen (**hoofdstuk 6**). Hiervoor is een studie uitgevoerd gebruikmakend van hersenweefsel van overleden lupuspatiënten met en zonder uitingen in het centraal zenuwstelsel, alsmede van overleden patiënten zonder lupus. Opvallend is de schade bij neuropsychiatrische lupus gekenmerkt door de aanwezigheid van kleine stolsels in vaten en zuurstoftekort van het omliggende weefsel. Echte ontsteking met de aanwezigheid van immuuncellen, zoals in de nier vaak wordt gezien bij lupus nefritis, zijn in de hersenen vaak afwezig. Als mechanisme van ontsteking is het complementsysteem onderzocht, omdat dit systeem mogelijk een link kan zijn tussen ontsteking door antistoffen en het ontstaan van stolsel en zuurstoftekort. Zoals eerder genoemd worden eiwitten van het complementsysteem gebruikt bij het opruimen van verbindingen of "complexen" met antistoffen in het bloed (zie **Tabel 1**). In hoofdstuk 6 is beschreven dat de zogenaamde "klassieke" complementeiwitten in verhoogde mate werden gevonden in de hersenen van SLE-patiënten zowel met als zonder neuropsychiatrische manifestaties, maar niet in patiënten zonder SLE. Kleine stolsels werden alleen gevonden in breinen van patiënten met neuropsychiatrische lupus en niet in breinen van andere SLE-patiënten. Een belangrijke conclusie van dit onderzoek is dat het complementsysteem een belangrijke speler is betrokken bij het berokkenen van neurologisch schade in neuropsychiatrische lupus en mogelijk ook een belangrijk doelwit van behandeling kan zijn. Complementremmers worden momenteel al toegepast bij een aantal andere ziektes, maar kunnen mogelijk ook goed werken bij neuropsychiatrische lupus.

Aangezien de oorzaak van SLE nog steeds onbekend is en beter begrip van oorzakelijke factoren kan helpen om de diagnose te stellen of om gerichte behandelingen aan te wijzen, is hier verder onderzoek naar gedaan. De observaties dat SLE met name voorkomt bij vrouwen in de vruchtbare levensfase en zwangerschap van invloed is op het ontstaan en beloop van SLE, zijn er veel theorieën over het verband tussen zwangerschap en het ontstaan van SLE. In de jaren 90 is voor het eerst aangetoond dat tijdens de zwangerschap cellen van het ongeboren kind of "foetus" via de placenta in de bloedstroom van de moeder terecht kunnen komen en wel tot 27 jaar na de bevalling daar kunnen blijven. Dit fenomeen wordt ook wel "chimerisme" genoemd, een fenomeen omschreven als het voorkomen van cellen in een individu die afkomstig zijn van een ander individu. De voornaamste bron van chimerisme is zwangerschap, waarbij er uitwisseling van cellen van moeder naar kind en vice versa plaatsvindt via de placenta. Bijna alle zwangere vrouwen zijn chimeer, maar ook jaren na de zwangerschap kunnen nog chimere cellen in de bloedstroom van de moeder worden gevonden. Zo is het mogelijk dat chimere cellen verkregen tijdens de zwangerschap een immuunreactie teweeg brengen, resulterend in een auto-immuun ziekte als SLE. Echter is nooit aangetoond dat de hoeveelheid chimere cellen daadwerkelijk is verhoogd in organen van zwangere vrouwen. In **hoofdstuk 7** is gevonden dat de hoeveelheid mannelijke chimere cellen (met een Y chromosoom) in organen van vrouwen overleden tijdens de zwangerschap van een zoon is verhoogd ten opzichte van de hoeveelheid lang na de zwangerschap. Deze bevinding maakt chimerisme verkregen via de zwangerschap een intrigerende mogelijke oorzaak van een auto-immuunziekte als SLE. Opvallend was dat chimere cellen met name gevonden werden in de long, gevolgd door de milt, de nieren, het hart en het brein. Dit patroon van verdeling van chimere cellen over organen weerspiegelt het patroon dat al eerder is gevonden in een muismodel, hetgeen bevestigt dat proeven met muismodellen geschikt zijn om chimerisme tijdens de zwangerschap verder te onderzoeken in relatie tot ziekte.

De hoeveelheid chimerisme die achterblijft na de zwangerschap verschilt tussen vrouwen en is mogelijk gerelateerd aan de reactie van het immuunsysteem van de moeder op de cellen afkomstig van het kind. Weinig is bekend over hoe het immuunsysteem normaal reageert op cellen afkomstig van een kind en hoe de balans kan verschuiven in het geval van auto-immuunziekte. Het doel van de studie beschreven in **hoofdstuk 8** was om het voorkomen en oorsprong van chimere cellen in vrouwen met SLE in kaart te brengen vergeleken met gezonde vrouwen. We vonden dat chimerisme vaker voorkwam in het bloed van vrouwen met SLE vergeleken met gezonde vrouwen. Chimerisme was in de moeders vaker afkomstig van hun kind dan van hun eigen moeder. In vrouwen met SLE kon het chimerisme afkomstig zijn van verschillende familieleden, terwijl in gezonde vrouwen het chimerisme altijd afkomstig was van slechts een familielid. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat chimerisme een rol speelt in SLE.

Conclusie: op naar “personalised medicine” bij patiënten met SLE

In dit proefschrift zijn verschillende uitdagingen onderzocht die verband houden met het stellen van de diagnose en het voorspellen van de prognose van SLE. Een belangrijke conclusie van dit proefschrift is dat “personalised medicine” de maatstaf moet zijn voor patiënten met SLE. Er moet speciale aandacht zijn om uitkomsten van individuele patiënten met SLE te verbeteren door het bestuderen van verschillende voorspellende of “prognostische” factoren die zijn geassocieerd met verschillende uitkomsten. Op deze manier moeten alleen patiënten behandeld worden die baat zullen hebben bij behandeling. Classificaties moeten daarom ontwikkeld worden uitgaande van prognostische subgroepen gekenmerkt door een combinatie van verschillende klinische en histologische kenmerken. Kennis over oorzakelijke factoren kan helpen bij het stellen van de diagnose, maar kan ook inzichten brengen met betrekking tot mogelijke gerichte behandelingen. Verder onderzoek zal zich moeten richten op de identificatie van oorzakelijke factoren die mogelijk ook doelwitten kunnen zijn voor gerichte therapie, nieuwe prognostische factoren die prognostische subgroepen beter kunnen onderscheiden en factoren die de respons op behandeling kunnen voorspellen.

