



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Lifting the fog of neuropsychiatric lupus

Monahan, R.C.

### Citation

Monahan, R. C. (2023, March 30). *Lifting the fog of neuropsychiatric lupus*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3589784>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3589784>

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



## **Nederlandse samenvatting**



## **1. ALGEMENE INFORMATIE**

### **Systemische lupus erythematosus (SLE)**

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een ziekte waarbij het immuunsysteem zich tegen het eigen lichaam keert en waarbij veel verschillende organen aangedaan kunnen zijn, zoals de nieren, hart, longen en huid. Alhoewel het onbekend is hoe SLE precies veroorzaakt wordt, is de aanname dat de ziekte ontstaat door een ingewikkeld samenspel van genen, hormonen en omgevingsfactoren. Uiteindelijk leidt dit samenspel in bepaalde mensen tot een afweerreactie tegen lichaamseigen eiwitten en kan SLE ontstaan. SLE is een zeldzaam ziektebeeld en komt met name bij vrouwen voor. Aangezien SLE bijna elk orgaan in het kan lichaam aantasten, ziet de ziekte er bij elke persoon anders uit. SLE kan ook actief zijn in de hersenen, het ruggenmerg (het centrale zenuwstelsel) en zenuwen buiten deze gebieden (het perifere zenuwstelsel). Als dit het geval is, spreekt men van neuropsychiatrische SLE (NPSLE). Neuropsychiatrisch betekent in dit geval dat de symptomen zowel neurologisch (bijv. gevoelsstoornissen en hoofdpijn), als psychiatrisch (bijv. depressie en psychose) als een combinatie van beide (bijv. cognitieve klachten) kunnen zijn.

### **Neuropsychiatrische symptomen bij SLE**

Hoewel sommige neuropsychiatrische (NP) symptomen direct veroorzaakt worden door SLE, kunnen er ook veel andere mogelijke oorzaken zijn. Ten eerste kunnen NP symptomen het gevolg zijn van de behandeling van andere SLE uitingen. Zo wordt het medicijn prednison vaak voorgeschreven als behandeling voor SLE, en kan dit medicijn leiden tot een psychose. Verder kan SLE medicatie leiden tot een verminderde afweer, waardoor er een verhoogde kans op infecties ontstaat. Deze infecties kunnen ook optreden in het zenuwstelsel, met NP symptomen als gevolg. Ten tweede kunnen bij patiënten met SLE nierproblemen ontstaan, wat de zouthuishouding van het lichaam kan verstoren. Een stoornis in de zouthuishouding kan ook NP symptomen veroorzaken, zoals zwakte en insulten (epileptische aanvallen). Ten derde leidt de aanwezigheid van een chronische ziekte zoals SLE tot een verhoogde kans op angst en depressie, door bijvoorbeeld pijn, stress en sociale beperkingen door de ziekte. Als laatste zijn er ook NP symptomen, zoals hoofdpijn en geheugenproblemen, die veel voorkomen in de algemene bevolking. Deze symptomen hebben dus vaak niets te maken met SLE, maar met andere onderliggende oorzaken die ook bij de algemene populatie voorkomen.

Er zijn dus veel mogelijke oorzaken voor NP symptomen bij patiënten met SLE. Het is daardoor vaak lastig om met zekerheid te zeggen of SLE de oorzaak is (NPSLE), of dat andere oorzaken een hoofdrol spelen. Er bestaan geen testen voor NPSLE. De diagnose NPSLE wordt in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) daarom gesteld in een team met artsen van verschillende disciplines.

### **Het NPSLE zorgpad**

In het LUMC is het NPSLE zorgpad opgericht voor patiënten met SLE en NP symptomen. Vanuit heel Nederland kunnen mensen verwezen worden naar dit zorgpad. Dit wordt gedaan door bijvoorbeeld reumatologen, neurologen, psychiaters en huisartsen. Gedurende één dag vindt een uitgebreide evaluatie plaats en worden de patiënten gezien door een verpleegkundig specialist,

neuroloog, psychiater, neuropsycholoog, reumatoloog en internist vasculaire geneeskunde. Ook vindt er aanvullend onderzoek plaats op die dag, namelijk bloed- en urineonderzoek en een MRI scan van de hersenen. Als alle uitslagen twee tot drie weken later bekend zijn, komen de verschillende specialisten samen. Op basis van de onderzoeken en ervaring, bereiken zij overeenstemming over de oorzaak van de NP symptomen. Als er wordt gedacht dat SLE de oorzaak is, wordt er gesproken van NPSLE. Dit is bij ongeveer 1 op de 3 verwezen patiënten het geval. Wat het bovendien nog ingewikkelder maakt, is dat NPSLE niet één ziekte. NPSLE kent verschillende onderliggende oorzaken. Bij sommige patiënten is het SLE ontstekingsproces de oorzaak van de NP symptomen: in dit geval spreekt men van inflammatoire NPSLE. In andere patiënten is er sprake van problemen met de bloedvaten (met name bloedpropjes) door SLE, die leiden tot NP symptomen: in dit geval is er sprake van ischemische NPSLE. Dan bestaat er nog een derde groep waarbij beide processen (inflammatie en ischemie) optreden: deze patiënten hebben gecombineerde NPSLE. Het onderscheid is belangrijk, omdat het de behandelkeuze beïnvloedt.

### **Opzet van dit proefschrift**

Alle patiënten die in dit proefschrift beschreven worden, zijn patiënten van het NPSLE zorgpad. Er is nog veel onbekend over NP symptomen bij patiënten met SLE. Om deze reden zijn in dit proefschrift verschillende onderzoeksvragen behandeld. In het eerste deel van dit proefschrift werd er gekeken naar de diagnose en de behandeling van NP symptomen bij patiënten met SLE. In het tweede deel van dit proefschrift werden klinische uitkomsten in deze patiëntengroep bekeken, waarbij onder meer kwaliteit van leven, cognitie, vermoeidheid en overlijden werden bestudeerd. In het laatste deel van dit proefschrift werd gekeken naar mogelijke biologische markers die zouden kunnen helpen om NPSLE of specifieke vormen van NPSLE vast te stellen. In deze Nederlandse samenvatting worden de belangrijkste bevindingen van de studies van dit proefschrift gepresenteerd en in een breder perspectief geplaatst. Deze discussie is ingedeeld aan de hand van klinische vragen over de diagnose van SLE, de diagnose en behandeling van NPSLE, klinische uitkomsten van patiënten met NPSLE, cognitie en (lupus)fog.

## **2. CLASSIFICATIE EN DIAGNOSE VAN (NP)SLE**

### **Kan SLE correct geclassificeerd worden bij patiënten met SLE en neuropsychiatrische symptomen?**

Voor deze vraag is het onderscheid tussen classificatiecriteria, diagnostische criteria en een doktersdiagnose van belang. Classificatiecriteria van een ziekte zijn criteria waar een patiënt aan moet voldoen om deel te nemen aan onderzoek. Deze criteria worden gebruikt om ervoor te zorgen dat patiënten met de ziekte SLE in alle studies op elkaar lijken, en studies dus goed met elkaar vergeleken kunnen worden. Diagnostische criteria worden gebruikt door dokters in de praktijk om tot de juiste diagnose te komen: als er voldaan wordt aan een bepaald aantal criteria, kan de diagnose gesteld worden. De doktersdiagnose is niet gebaseerd op het voldoen aan een exact aantal criteria, maar op basis van de dokters, klinische blik. Voor SLE bestaan geen diagnostische criteria, maar alleen classificatiecriteria (voor onderzoek) en de doktersdiagnose.

In de praktijk blijkt dat niet alle mensen die de diagnose SLE van de dokter krijgen, ook voldoen aan de classificatiecriteria voor SLE: deze patiënten worden dus niet meegenomen in studies. Het is belangrijk dat mensen met SLE en NP symptomen deelnemen aan studies, omdat er nog veel onbekend is over deze ziekte. Om die reden wilden wij verschillende SLE classificatiesystemen bij patiënten van ons studiecohort (het NPSLE zorgpad) evalueren.

In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben wij het functioneren van de nieuwe EULAR/ACR2019 criteria vergeleken met twee oudere classificatiecriteria (SLICC2012 en ACR1997). Wij ontdekten dat bij patiënten met de doktersdiagnose SLE en NP symptomen de ACR1997 criteria het vaakst SLE correct classificeerde (nauwkeurigheid: 89%), gevolgd door de EULAR/ACR 2019 criteria (85%) en SLICC2012 criteria (83%). Wij konden onze resultaten slechts met één andere studie vergelijken. Deze studie toonde net als onze studie aan dat de classificatiecriteria minder goed werkten bij SLE patiënten met NP t.o.v. patiënten met andere SLE uitingen, zoals nierproblemen. Dit suggereert dat er nog ruimte is voor verbetering van de classificatiecriteria voor SLE, en in het bijzonder van de nieuwste criteria (EULAR/ACR2019), die steeds vaker gebruikt worden. In **Hoofdstuk 2** laten wij zien dat door het toevoegen van een aantal specifieke andere NP symptomen aan de EULAR/ACR2019 criteria, meer patiënten goed worden geclassificeerd.

### Toekomstperspectieven

Slechts twee studies hebben de EULAR/ACR 2019 SLE criteria bestudeerd met specifieke aandacht voor NP symptomen. Daarom is er op de eerste plaats meer onderzoek nodig naar de nauwkeurigheid van deze criteria bij patiënten met NPSLE. Ervan uitgaande dat deze onderzoeken soortgelijke resultaten zullen opleveren, zijn er verschillende manieren om deze classificatiecriteria te verbeteren.

Ten eerste zou het NP domein van de classificatiecriteria herzien kunnen worden. Momenteel bestaat het NP domein uit drie onderdelen: psychose, epilepsie en verwardheid. Er zou een vierde element toegevoegd kunnen worden, waarin andere NP symptomen ook tellen als classificatiecriteria in specifieke situaties (zoals bevestiging door twee verschillende artsen). Een tweede optie is om alternatieve of aangepaste classificatiecriteria te gebruiken in NPSLE studies. In dit geval zouden de criteria niet in de officiële richtlijnen aangepast hoeven te worden, maar worden ze alleen anders toegepast in het geval van NPSLE studies.

### Conclusie

Samengevat tonen wij aan dat er ruimte is voor verbetering van de EULAR/ACR 2019 criteria in de classificatie van SLE bij patiënten met NP symptomen. Aanvullende studies zijn nodig om deze observatie te bevestigen. Indien deze bevestiging plaatsvindt, is het herzien van het NP domein van de classificatiecriteria een mogelijkheid om ervoor te zorgen dat NPSLE patiënten in toekomstige studies geïncorporeerd worden.



## Hoe kunnen wij NPSLE correct identificeren en classificeren?

Er bestaan geen diagnostische criteria voor NPSLE. Om deze reden worden multidisciplinaire beoordeling en overeenstemming gebruikt om tot de diagnose te komen. Om de diagnose van NPSLE makkelijker te maken, wordt er gezocht naar biologische markers (biomarkers). Een biomarker is een indicator van de medische staat van het lichaam, die specifiek en reproduceerbaar gemeten kan worden.

In **Hoofdstuk 12** werd gekeken of specifieke antistoffen gebruikt kunnen worden als biomarker voor NPSLE. Er werd gekeken naar antistoffen tegen posttranslationeel gemodificeerde eiwitten (PTMs): eiwitten die veranderingen hebben ondergaan. Deze veranderingen komen in normale omstandigheden voor in de mens en zijn belangrijk voor specifieke celprocessen. In sommige omstandigheden, zoals bij stress, kunnen er meer van deze veranderingen ontstaan (of op andere plekken). Er is bekend dat deze veranderde eiwitten bij bepaalde ziekten een afweerreactie kunnen oproepen met antistoffen tot gevolg. Een voorbeeld hiervan is reuma, waarbij zo'n type antistof zo consistent aanwezig is in het bloed, dat het nu een belangrijk onderdeel vormt van de diagnose. Bij patiënten met SLE zijn antistoffen tegen veranderde eiwitten nog nauwelijks onderzocht. In **Hoofdstuk 12** testten wij zes verschillende antistoffen tegen veranderde eiwitten en toonden wij aan dat drie daarvan (anti-MAA, anti-AGE, anti-CarP) meer voorkwamen bij patiënten met SLE dan in een gezonde controlegroep. Deze antistoffen correleerden ook met verschillende ziektemarkers van SLE (zoals ziekteactiviteit) en twee antistoffen (anti-MAA, anti-CarP) kwamen vaker voor bij mensen met NPSLE dan mensen zonder NPSLE. Ondanks het verschil in voorkomen van die twee antistoffen bij patiënten met en zonder NPSLE, was er nog steeds overlap tussen de groepen. Daarom moet de (toegevoegde) waarde van deze twee antistoffen voor de diagnose van NPSLE nog verder onderzocht worden.

### Toekomstperspectieven

Verschillende aanpakken zijn nodig om de diagnose NPSLE in de toekomst makkelijker te kunnen stellen. Ten eerste zullen nieuwe biomarkers onderzocht moeten worden. Ten tweede moeten duidelijke en eenduidige criteria voor de diagnose en classificatie van NPSLE ontwikkeld worden. Dit kan alleen door een internationale samenwerking op te zetten om overeenstemming te bereiken over NPSLE.

### Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat antistoffen tegen veranderde eiwitten kunnen helpen om NPSLE te diagnosticeren. Dit dient verder onderzocht te worden. Verder dient de zoektocht naar biomarkers voor NPSLE voortgezet te worden. Tegelijkertijd is het belangrijk om een internationale samenwerking op te starten om de diagnose en classificatie van NPSLE op kortere termijn in verschillende landen op dezelfde manier te onderzoeken.

### 3. BEHANDELING

#### **Moet er altijd behandeling met afweeronderdrukkende medicijnen gestart worden bij patiënten met SLE en NP symptomen?**

Vanwege de complexiteit van de diagnose NPSLE is het vaak lastig om met zekerheid vast te stellen of de NP symptomen door SLE komen en het resultaat zijn van een ontstekingsproces (inflammatie). Als er sprake is van inflammatie dient afweeronderdrukkende medicatie gestart te worden. Twee specifieke gevallen waar de vraag vaak speelt of afweeronderdrukkende medicatie gegeven moet worden, zijn de aanwezigheid van psychiatrische en atypische neurologische presentaties.

Psychiatrische manifestaties komen vaak voor bij patiënten met SLE (tot 65%). In **Hoofdstuk 4** laten wij zien dat met name cognitieve stoornissen en depressie veel voorkomen (respectievelijk 25% en 23%) bij patiënten van het NPSLE zorgpad. Verder toonden wij aan dat in ons specialistisch centrum voor slechts ongeveer 10% van de psychiatrische stoornissen afweeronderdrukkende medicatie nodig was. Dit suggereert dat, zeker in niet-gespecialiseerde centra, de focus moet liggen op symptoombehandeling en niet op afweeronderdrukkende medicatie.

In **Hoofdstuk 5** hebben we ons gericht op een specifieke neurologische manifestatie die kan optreden bij patiënten met SLE: ontsteking van het ruggenmerg (myelitis transversa). Als er duidelijk ontsteking zichtbaar is op beeldvorming van het ruggenmerg of als er specifieke aanwijzingen aanwezig zijn in het hersenvocht, dan is het duidelijk dat afweeronderdrukkende medicatie gestart moet worden. In de praktijk komt het echter ook voor dat patiënten symptomen vertonen die lijken op myelitis transversa, maar dat de beeldvorming en het hersenvocht geen ontsteking bevestigen. In **Hoofdstuk 5** hebben wij alle patiënten met (vermoedelijke) ontsteking van het ruggenmerg beschreven in ons cohort en voerden we een literatuuronderzoek uit naar soortgelijke patiënten. We vonden dat bij patiënten met symptomen passend bij een ruggenmergontsteking maar zonder bevestiging bij andere onderzoeken (beeldvorming en hersenvocht), afweeronderdrukkende medicatie minder goed leek te werken dan bij patiënten met afwijkingen bij aanvullend onderzoek. Dit leidt tot de vraag of er in deze patiënten daadwerkelijk sprake is van een ontstekingsproces, of dat er wat anders speelt, zoals een functioneel neurologische stoornis. Wij vermoeden dat in deze patiënten een ander probleem de oorzaak is van de symptomen en dat het beter is om afweeronderdrukkende medicijnen te vermijden, omdat de kans dat het helpt klein is en het risico op (ernstige) bijwerkingen groot.

#### Toekomstperspectieven

Om vast te stellen welke patiënten met SLE en NP symptomen afweeronderdrukkende medicatie nodig hebben, is het noodzakelijk om patiënten met actieve ontstekinggerelateerde (inflammatoire) NPSLE te herkennen. Suggesties hiervoor zijn gegeven in de vorige alinea m.b.t. toekomstperspectieven en omvatten het identificeren van biomarkers en het bereiken van internationale consensus over de definitie van (inflammatoire) NPSLE.



## Conclusie

Wij hebben aangetoond dat behandeling met afweeeronderdrukkende medicatie niet altijd nodig of gewenst is. Om dokters te helpen met de behandelkeuze moet toekomstig onderzoek zich richten op methoden om patiënten met inflammatoire NPSLE beter op te sporen.

## **Hoe moeten patiënten met inflammatoire NPSLE behandeld worden?**

In een minderheid van de gevallen blijkt een ontstekingsproces door SLE (inflammatoire NPSLE) de oorzaak van de NP symptomen. In dit geval is afweeeronderdrukkende medicatie noodzakelijk. In de ideale situatie zou de afweeeronderdrukkende behandeling gebaseerd zijn op studies die verschillende behandelvormen (of placebo en behandeling) met elkaar vergeleken hebben. Helaas is er maar één dergelijke studie uitgevoerd bij patiënten met NPSLE. Dit komt door de zeldzaamheid en diversiteit van de ziekte. Er is dus een ander soort onderzoek nodig om uitspraak te kunnen doen over het effect van afweeeronderdrukkende medicatie in deze patiëntengroep. In **Hoofdstuk 3** hebben wij dit gedaan door in een beschrijvende studie inzicht te geven in het type afweeeronderdrukkende behandeling bij patiënten met inflammatoire NPSLE en het effect daarvan op korte (0 – 6 maanden) en lange (7 – 24 maanden) termijn. We lieten zien dat bij 38% van de patiënten een verandering of intensivering van de afweeeronderdrukkende behandeling noodzakelijk was vanwege negatieve kortetermijntuitkomsten (terugval, verslechtering, onvoldoende verbetering of bijwerkingen), maar dat zowel de korte- als de langetermijntuitkomsten gunstig zijn: in meer dan 70% van de patiënten werd (grote) verbetering van de NP symptomen gezien.

## Toekomstperspectieven

Er zijn verschillende aspecten die verder onderzocht dienen te worden. Ten eerste dient het begrip van de ziektemechanismes van NPSLE vergroot te worden, om op deze manier gerichte behandeling te kunnen ontwikkelen. Ten tweede moeten bestaande therapieën geëvalueerd worden. De behandelingen die nu worden gegeven zijn relatief lang (tot twee jaar) en vaak met zware medicatie (zoals cyclofosfamide), wat ernstige en onomkeerbare bijwerkingen kan geven, zoals leverschade en onvruchtbaarheid. Het is daarom belangrijk om zo snel mogelijk het optimale type en de optimale duur van de behandeling van patiënten met inflammatoire NPSLE te onderzoeken. Als laatste is het noodzakelijk om biologicals te onderzoeken in NPSLE. Biologicals zijn medicijnen die heel gericht specifieke ontstekingseiwitten of afweercellen in het lichaam remmen. Uit kleinschalige onderzoeken is gebleken dat in specifieke situaties, zoals wanneer NPSLE niet reageert op de meest voorkomende behandelingen (prednison, cyclofosfamide), dit type medicijn kan helpen.

## Conclusie

De meeste patiënten met inflammatoire NPSLE reageren goed op een afweeeronderdrukkende behandeling en de uitkomst is over het algemeen gunstig. Toekomstige onderzoeken moeten zich onder andere richten op het verbeteren van de huidige behandelingsstrategieën om het risico op onnodige schade bij patiënten te verkleinen.

## 4. BEHANDELDOELEN

### Wat zijn mogelijke behandeldoelen voor NP symptomen bij patiënten met SLE?

Het effect van een behandeling moet gemeten worden aan de hand van één of meerdere uitkomstmaten. Er zijn verschillende soorten uitkomstmaten, zoals sterfte en patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs). PROMs richten zich op de impact die de ziekte op het individu heeft.

In **Hoofdstuk 10** van dit proefschrift hebben we sterfte onderzocht bij patiënten van het NPSLE zorgpad. Het is bekend dat er oversterfte is bij patiënten met SLE en dat deze oversterfte nog groter is bij patiënten met NPSLE. In dit hoofdstuk stelden wij vast dat sterfte bij patiënten van het NPSLE zorgpad 4 tot 5 keer hoger was dan in de Nederlandse bevolking. De oorzaak van de NP symptomen (inflammatie of andere oorzaken) speelde hierbij geen rol. Geen enkel sterftegeval in ons onderzoek werd daadwerkelijk direct door NPSLE veroorzaakt. Sterfte is dus ongeschikt als uitkomstmaat van de behandeling van NPSLE.

PROMs, zoals vragenlijsten die de impact van NP symptomen op het dagelijks leven meten, zijn mogelijk wel geschikt als uitkomstmaat. In **Hoofdstuk 6** werd de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) geëvalueerd bij patiënten van het NPSLE zorgpad. Hieruit bleek dat deze patiënten een sterk verminderde HRQoL hadden, niet alleen in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking, maar ook in vergelijking met patiënten met andere neurologische en psychiatrische aandoeningen. Omdat de kwaliteit van leven van deze patiënten zo sterk aangedaan is, is het belangrijk om HRQoL als uitkomstmaat te overwegen in studies. Het is daarbij belangrijk om vast te stellen welke factoren een bijdrage leveren aan de (verminderde) kwaliteit van leven, zodat behandeling daarop gericht kan worden.

Er wordt gedacht dat cognitieve stoornissen een aanzienlijke invloed hebben op de kwaliteit van leven (HRQoL) bij patiënten met SLE, maar dit is nog nauwelijks formeel onderzocht. In **Hoofdstuk 7** hebben we daarom het verband tussen cognitie en HRQoL onderzocht en de aanwezigheid van een zwak verband aangetoond. Depressie en angst daarentegen hadden een sterk verband met HRQoL. De associatie met cognitie was dermate zwak, dat het onduidelijk is of het gevonden verband relevant is voor de dagelijkse praktijk. Eerdere studies hebben laten zien dat patiënten met SLE veel meer cognitieve klachten ervaren dan dat er daadwerkelijk met cognitieve testen kan worden aangetoond. Voor HRQoL zijn de ervaren geheugenproblemen waarschijnlijk belangrijker dan de geheugenproblemen gemeten met testen, zoals wij gedaan hebben in dit onderzoek. Om die reden lijkt het belangrijk om voor het verbeteren van de kwaliteit van leven te focussen op ervaren geheugenproblemen, angst en depressie.

Vermoeidheid wordt ook vaak genoemd als oorzaak van een verminderde kwaliteit van leven van patiënten met SLE. Vermoeidheid is nog niet eerder onderzocht bij patiënten met SLE en NP symptomen. In **Hoofdstuk 9** hebben wij de frequentie en de mate van vermoeidheid onderzocht bij patiënten van het NPSLE zorgpad. Vermoeidheid kwam zeer vaak voor: 78% was vermoeid, waarvan 50% extreem vermoeid. De mate van vermoeidheid was gelijk bij patiënten

met en zonder een ontsteking (inflammatie) als onderliggende oorzaak van de NP symptomen. Angst en somberheid droegen sterk bij aan vermoeidheid, maar ziekteactiviteit (bijv. actieve ontsteking van de gewrichten, huid of nieren) van de SLE niet. Omdat vermoeidheid frequent voorkomt en vermoedelijk invloed heeft op het dagelijks functioneren van patiënten met SLE en NP symptomen, is het interessant om vermoeidheid als behandeluitkomst te onderzoeken.

### Toekomstperspectieven

Er zijn veel verschillende type uitkomstmaten die gebruikt kunnen worden in onderzoek naar het effect van behandeling van NPSLE. Deze uitkomstmaten kunnen worden ingedeeld in uitkomstmaten die te maken hebben met het onderliggende ziekteproces (zoals markers in het bloed en ziekteactiviteit) en de impact van de ziekte, zoals kwaliteit van leven en sterfte. Uitkomstmaten dienen betrouwbaar, valide en gevoelig voor klinische veranderingen te zijn. Een recent overzicht toonde dat er veel verschillende uitkomstmaten bij NPSLE worden gebruikt en dat goed gevalideerde uitkomstmaten ontbreken. Omdat NP symptomen bij SLE zo verschillend kunnen zijn en sommige uitingen erg zeldzaam zijn, is het vaststellen van goede uitkomstmaten lastig. Verder onderzoek is nodig om zowel symptoomspecifieke als algemene uitkomstmaten vast te stellen.

### Conclusie

Er is oversterfte en een verminderde kwaliteit van leven bij patiënten met SLE en NP symptomen ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie. Factoren die bijdragen aan de ziektelast van deze patiëntengroep zijn angst, depressie en vermoeidheid, terwijl een stoornis in de gemeten cognitie geen belangrijke ziektelast lijkt te veroorzaken, terwijl dit in de praktijk wel vaak vermeld wordt. Toekomstig onderzoek moet zich richten op het vaststellen van symptoomspecifieke en algemene uitkomstmaten.

## **5. COGNITIE & LUPUS FOG**

### **Wat weten we over cognitie?**

In **Hoofdstuk 7** hebben wij de frequentie en het type van cognitieve stoornissen onderzocht bij patiënten die de NPSLE kliniek bezochten. Bijna de helft van alle patiënten vertoonde een stoornis in een of meer onderdelen van de cognitie. Cognitieve stoornissen kwamen vaker voor bij patiënten bij wie ontsteking de oorzaak was van de NP symptomen (inflammatoire NPSLE). Bij een deel van de patiënten was er ook informatie over de cognitie aanwezig bij een vervolgonderzoek en in deze patiënten werd over het algemeen een verbetering van de cognitie gezien. De onderliggende oorzaak van cognitieve stoornissen bij SLE blijft nog onvoldoende opgehelderd. Daarom keken wij in **Hoofdstuk 11** naar het verband tussen hersenvolumes en cognitie, omdat hersenvolumes mogelijk beïnvloed worden door ontstekingsprocessen in het brein. Wij toonden aan dat er een verband is tussen de hersenvolumes en het cognitief functioneren van patiënten met SLE. Zo zagen wij bijvoorbeeld dat (kleine) beschadigingen van de witte stof van de hersenen een vertraging in de snelheid van het uitvoeren van cognitieve taken lieten zien. Deze wittestofafwijkingen worden veel gezien bij patiënten met SLE. Als er

in toekomstig onderzoek bevestigd wordt dat deze afwijkingen daadwerkelijk leiden tot een verminderde cognitie, moet behandeling worden overwogen om deze afwijkingen (verder) te voorkomen.

### Toekomstperspectieven

Er is meer onderzoek nodig naar de onderliggende oorzaak van cognitieve stoornissen bij patiënten met SLE, de rol van beeldvorming en afwijkingen van hersenstructuren bij cognitieve stoornissen, alsmede naar de behandeling van cognitieve stoornissen. Om beter te achterhalen wat de oorzaak is van cognitieve stoornissen bij patiënten met SLE zijn muismodellen onmisbaar omdat het lastig is om onderzoek te doen op hersenweefsel van mensen. Beeldvormingstudies zijn belangrijk om te zien of veranderingen van de hersenen ook leiden tot verandering in cognitie. Voor de behandeling zijn er verschillende mogelijke aangrijpingspunten, zoals medicijnen die wittestofschade voorkomen. Verder kunnen cognitieve stoornissen het dagelijks functioneren negatief beïnvloeden. Het effect van cognitieve revalidatie dient daarom onderzocht te worden bij deze patiëntengroep.

### Conclusie

Cognitieve stoornissen komen vaak voor en zijn het ernstigst bij patiënten met SLE en NP symptomen die het gevolg zijn van een ontstekingsproces (inflammatoire NPSLE). Hersenvolumes, waaronder wittestofafwijkingen, tonen een verband met het cognitief functioneren en de rol van hersenstructuren in cognitieve stoornissen bij patiënten met SLE dient verder onderzocht te worden. Muismodellen en andere onderzoeken zijn van groot belang om onze kennis hierover te vergroten en cognitieve stoornissen te verminderen of zelfs te voorkomen bij patiënten met (NP)SLE.

### **Wat is lupus fog?**

Patiënten met SLE spreken vaak over de aanwezigheid van 'lupus fog' ook wel 'lupus mist'. Een formele definitie voor lupus fog ontbreekt. Symptomen die worden genoemd in de context van lupus fog lijken op een cognitieve stoornis, maar kunnen ook passen bij dissociatie. De formele definitie van dissociatie is *"een verstoring en/of onderbreking van het normale psychisch functioneren, die van invloed is op onder andere het denken, geheugen, identiteit, emotie, perceptie, lichaamsbeleving, motorische controle en gedrag"*. Het fenomeen 'fog' kan ook ervaren worden bij dissociatie. In **Hoofdstuk 8** bestudeerden wij de aanwezigheid van dissociatie bij patiënten van het NPSLE zorgpad. Het niveau van dissociatie was vergelijkbaar met dat van de algemene bevolking en de onderliggende oorzaak van de NP symptomen (wel/niet inflammatoir) had hier geen enkele invloed op. Omdat lupus fog vaak wordt ervaren, maar er nauwelijks sprake was van dissociatieve symptomen in onze patiëntenpopulatie, denken wij dat er geen verband is tussen lupus fog en dissociatie. De vraag blijft echter: wat is lupus fog wél?

### Toekomstperspectieven

Aangezien lupus fog vaak wordt gerapporteerd en als belastend wordt ervaren, is het noodzakelijk om uit te zoeken wat patiënten precies bedoelen wanneer zij deze term gebruiken. Als lupus fog

inderdaad hetzelfde is als een (milde) cognitieve stoornis, kunnen de toekomstperspectieven zoals beschreven bij het vorige onderwerp ook toegepast worden. Daarnaast zijn gesprekken met patiënten nodig om tot de kern te komen van wat lupus fog precies is.

### **Conclusie**

Lupus fog lijkt niet gelijk te staan aan dissociatie, maar het blijft onduidelijk wat lupus fog wel precies is. Het is daarom belangrijk om het gesprek met patiënten aan te gaan om meer duidelijkheid over dit symptoom te verkrijgen.

## **6. ALGEGELE CONCLUSIE**

### **Hoe zorgen we ervoor dat de NPSLE fog optrekt?**

In dit proefschrift zijn veel onderwerpen aangekaart. De onderzoeken in dit proefschrift kunnen gezien worden als bouwstenen om ons begrip van NPSLE te vergroten. Tegelijkertijd is dit proefschrift een erkenning van wat er nog allemaal nodig is om ons begrip van NPSLE te verbeteren en, belangrijker nog, het welzijn van patiënten met SLE en NP symptomen te verbeteren. Omdat er zoveel openstaande vragen zijn, is het belangrijk om een onderzoeksagenda op te stellen, waarbij er prioriteiten worden gesteld: welke vragen dienen als eerste beantwoord te worden? Het is van cruciaal belang om patiënten bij deze agenda te betrekken, omdat er vaak een groot verschil is tussen de zorgen en prioriteiten van patiënten en artsen. Verder is het duidelijk dat een internationale samenwerking nodig is om onze kennis te vergroten. De tijd lijkt rijp om deze internationale samenwerking tot stand te brengen: de afgelopen jaren zijn er talloze artikelen gepubliceerd die de huidige praktijken rondom NPSLE ter discussie stellen, onbeantwoorde vragen adresseren en onderzoeksagenda's voorstellen. Samengevat zijn internationale samenwerking en het betrekken van patiënten in onderzoek noodzakelijk voor het laten optrekken van de NPSLE fog.