

Reumatoïde artritis en slaapstoornissen

Welkom! In deze WIKI gaan we het hebben over de chronische aandoening reumatoïde artritis en de verschillende slaapstoornissen die daar bij komen kijken. Eerst zal worden uitgelegd wat reumatoïde artritis is en hoe het wordt behandeld. Daarna gaan we de verschillende slaapstoornissen bespreken die vaak voorkomen bij mensen met deze chronische aandoening. In het laatste deel zal worden uitgelegd waarom mensen met reumatoïde artritis last hebben van die specifieke slaapproblemen en wat er aan gedaan kan worden. Op diverse plekken in deze WIKI zijn er hyperlinks toegevoegd (zie de onderstreepte woorden in de lopende tekst) waarop u kunt klikken wanneer u meer informatie of verdieping wilt hebben over dit onderwerp. Deze WIKI is bedoeld voor mensen met reumatoïde artritis, hun naasten, hulpverleners en andere mensen die geïnteresseerd zijn. Deze WIKI is geschreven door studenten van de Master Medische Psychologie, aan Tilburg University, voor de cursus Psychofarmacologie. De informatie die gebruikt is voor het schrijven van deze WIKI is zo recent mogelijk. Toch kan het voorkomen dat de informatie verouderd is wanneer u dit leest. Voor specifieke vragen, klachten en informatie kunt u naar de huisarts gaan. WIKI is gemaakt door Irene den Boer, Julia den Ouden, Frederike Riemer en Jinte Smeijsters.

Inhoudsopgave

1. De somatische aandoening: reumatoïde artritis

1.1. Algemene omschrijving

1.1.1 Prognose

1.1.2 Epidemiologie

1.2 Medicatie reumatoïde artritis

1.2.1 Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID's) – bestrijding van pijn en ontsteking

1.2.2 Glucocorticoïden - opstarten medicatie

1.2.3 Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's) – immuunsuppressie

2. De psychische klacht: slaapproblemen

2.1 Slaap

2.2 Soorten slaapproblemen bij reumatoïde artritis en hun behandeling

2.2.1 Insomnie

2.2.2 Circadiaanse slaap-waakritme stoornissen

2.2.3 Restless leg syndrome

2.2.4 Obstructief slaapapneusyndroom

3. Slaapproblemen bij reumatoïde artritis

3.1 Mechanismen

3.1.1 Circadiaans ritme en reumatoïde artritis

3.1.2 Restless leg syndrome en reumatoïde artritis

3.1.3 Obstructief slaapapneusyndroom en reumatoïde artritis

3.2 Invloed van farmaceutische behandeling voor reumatoïde artritis op slaap bij patiënten met reumatoïde artritis

3.3 Invloed van slaap medicijnen bij mensen met reumatoïde artritis

3.3.1 Medicatie bij insomnie

3.3.2 Medicatie bij circadiaanse slaap-waakritme stoornissen

3.4 De mogelijke rol van piekergedachten bij reumatoïde artritis en slaapproblemen en de psychologische behandeling hiervan

3.5 Reumatoïde artritis, slaap en kwaliteit van leven: het belang van het vinden van een effectieve behandeling

4. Conclusie

1. De somatische aandoening: reumatoïde artritis

1.1 Algemene omschrijving

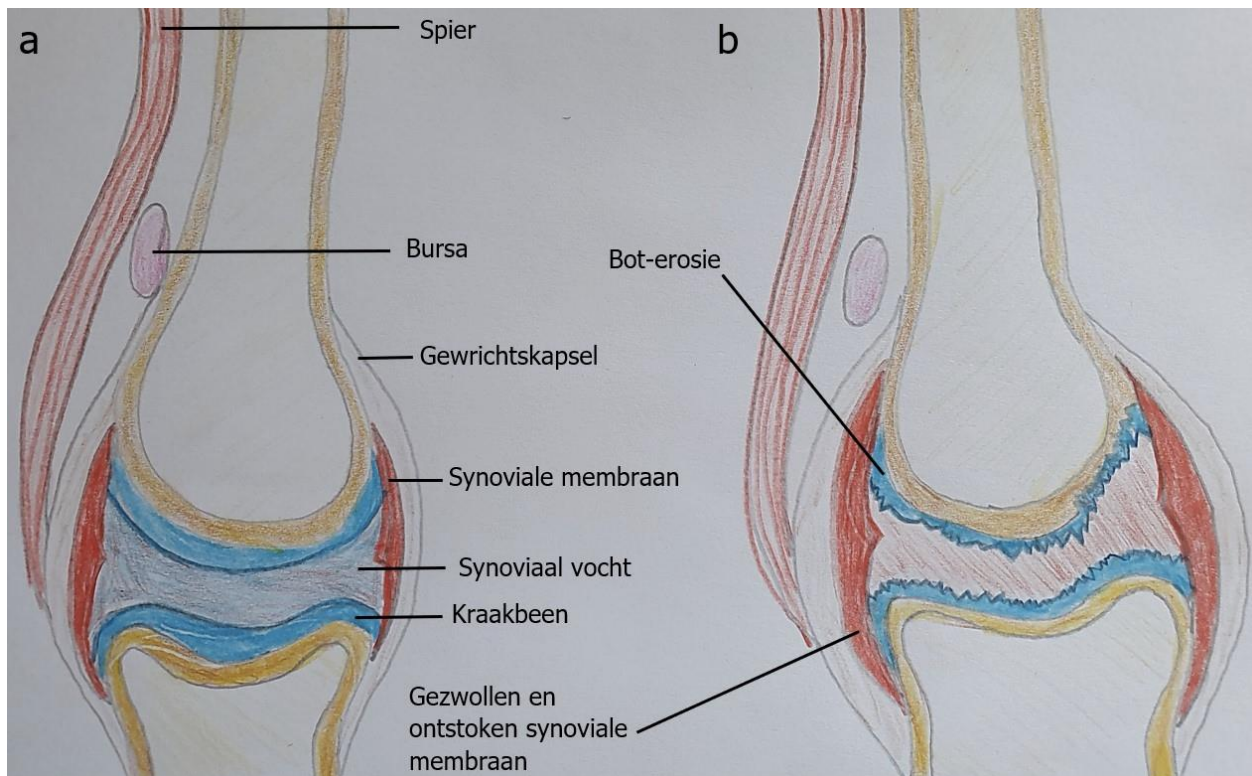
Reumatoïde artritis (verder RA genoemd) is een systemische, auto-immuunziekte die gekenmerkt wordt door ontsteking van het gewrichtsvlies (synovitis) en onomkeerbare schade aan gewrichten (ReumaNederland, n.d.). Bij RA denkt het afweersysteem dat lichaamseigen cellen indringers zijn. Het lichaam maakt als reactie ontstekings-eiwitten aan om deze 'indringers' aan te vallen. De ontstekingsreactie zorgt er ook voor dat er stoffen vrijkomen die botten afbreken (boterosie) (Schett & Gravallese, 2012). In **Figuur 1** is te zien dat er cellen in de slijmvlies van de binnenkant van de gewrichten zitten, dat deze bij RA ontsteken en zorgen voor boterosie (Mathijssen, n.d.). Als gevolg van de afbraak van de slijmvlies ontstaan ontstekingen in kraakbeen, gewrichten, pezen, spieren en organen (longen, huid, ogen) (Mathijssen, n.d.; ReumaNederland, n.d.; Wasserman, 2018). De meest voorkomende klachten zijn pijn, zwelling en (ochtend)stijfheid in de gewrichten. Deze symptomen worden veroorzaakt door de verdikking van de gewrichten. De verdikking ontstaat door de snelle vermenigvuldiging van de cellen in de slijmvlies (hyperplasie) (Mathijssen, n.d.). Ook kan door de verdikking minder goed vocht uit bloed doorgelaten worden. Hierdoor is er abnormaal veel gewrichtsvocht en een verhoogde druk op de bloedvatwand door het bloed (hydrostatische druk) in de gewrichten. Als gevolg hiervan ontstaan er nieuwe ontstekingen, meer pijn en op langere

termijn 'reumaknobbels' (Mathijssen, n.d.). Meer informatie over reumaknobbels kunt u vinden op de website van [mens-en-gezondheid](http://mens-en-gezondheid.nl).

De diagnose van RA wordt overwogen als er tenminste bij één gewricht een zwelling is die niet verklaard kan worden door een andere medische aandoening. Er wordt op basis van lichamelijk onderzoek (ontstekingsverschijnselen aan gewrichten en pezen, en beweeglijkheid), bloedonderzoek (ontstekingswaarden, reumafactor en de ACPA of anti-CCP test - stoffen in het bloed die RA aantonen) en röntgenfoto's (afwijkingen gewrichten armen en benen) door een arts een diagnose gesteld (ReumaNederland, n.d.).

Figuur 1.

Een normaal gewricht en een ontstoken gewricht



Noot. (a) Normaal gewricht. (b) Ontstoken gewricht en boterosie bij RA.

Bron: <http://psychopharmacologyuvt.pbworks.com/w/page/-138900564/Reumato%C3%AFde%20Artritis%20en%20Angst> (copyright free).

1.1.1 Prognose

RA is een progressieve ziekte die, als deze niet op tijd wordt behandeld, al snel kan zorgen voor blijvende schade aan de gewrichten. Bij 75% van de patiënten is na een paar jaar al beschadiging van de gewrichten zichtbaar op de röntgenfoto's (Mathijssen, n.d.). RA is niet te genezen, medicatie wordt dus gegeven om symptomen te verlichten. Dit wordt gedaan door het afweersysteem te remmen en dus ontstekingen te verminderen. Hierbij is het belangrijk dat het lichaam nog steeds in staat blijft om ziektes zelf af te weren (Mathijssen, n.d.).

Het is belangrijk om de diagnose op tijd te stellen zodat medicatie gegeven kan worden en snelle achteruitgang kan worden tegengehouden (Wasserman, 2018). Daarom is het ook van belang om op tijd naar de huisarts te gaan om verdere slijtage van gewrichten te vermijden. Er zijn verschillende fases van RA. In **Tabel 1** zijn de fases met een korte omschrijving weergegeven (Shiel, 2021). Soms is de ziekte zo mild dat hij verdwenen lijkt bij behandeling, maar meestal zijn er zogenaamde 'ups en downs' in de intensiteit van de klachten. In enkele gevallen is de ziekte agressief en heeft een patiënt voortdurend pijn. In dit geval is het moeilijk om de ziekte onder controle te houden (Medisch Spectrum Twente, n.d.). Stress en hormonen zijn van invloed op het verloop van de ziekte. Zo heeft de patiënt bij langdurige stress of tijdens de menstruatieperiode en menopauze meer en bij zwangerschap minder last van de klachten (ReumaNederland, n.d.).

Tabel 1.

Fases van reumatoïde artritis

Fases	Omschrijving
Fase 1: Vroege RA	Botten kunnen slijtage hebben, maar er is nog geen andere schade te zien op röntgenfoto's.
Fase 2: Gemiddeld progressief	Waaronder: <ul style="list-style-type: none">- Botverdunning rond het gewricht met wel/geen kleine botbeschadiging- Kleine beschadiging van het kraakbeen- Minder beweeglijkheid van gewrichten- Afname van spiermassa rondom gewrichten- Afwijkingen van zacht weefsel rondom gewrichten

Fase 3: Ernstig progressief

Waaronder:

- Kraakbeen beschadiging, botbeschadiging en verdunning van het bot rondom gewrichten
- Vervorming van de gewrichten zonder blijvende verstijving of vast blijven staan van gewrichten
- Spierverzwakking nu ook verder dan alleen rondom gewrichten
- Afwijkingen van zacht weefsel rondom gewrichten

Fase 4: Terminaal progressief

Waaronder:

- Kraakbeen beschadiging, botbeschadiging en afname van botsterkte rondom gewrichten
 - Misvorming van gewrichten waarbij ze blijven vaststaan in een positie
 - Spierverzwakking nu ook verder dan alleen rondom gewrichten
 - Afwijkingen van zacht weefsel rondom gewrichten
-

1.1.2 Epidemiologie

RA is de meest voorkomende vorm van inflammatoire artritis (ziektes van ontstoken gewrichten) (Bayard et al., 2008). De prevalentie van RA wereldwijd is 0,4%. In de Verenigde Staten en Noord-Europa ligt deze hoger: 0,5-1,0%. Jaarlijks krijgen in de Verenigde Staten en Noord-Europa gemiddeld 40 op 100.000 mensen de diagnose RA (England & Mikuls, 2021). De ziekte komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (2:1) (England & Mikuls, 2021). Ook komt RA vaker voor bij rokers en mensen met een familiegeschiedenis van RA (Wasserman, 2018).

1.2 Medicatie reumatoïde artritis

Omdat RA nog niet te genezen is, richt de behandeling zich op het voorkomen van verdere schade aan de gewrichten. Dit wordt naast voorlichting over de ziekte en het advies om te blijven bewegen, vooral gedaan door middel van medicatie (Janssens et al., 2017). Er zijn verschillende groepen medicijnen: NSAID's, corticosteroïden en DMARD's. Deze groepen medicijnen hebben elk een specifiek doel in de behandeling van RA. Voor een overzicht van de groepen medicijnen, hun werking en bijwerkingen, zie **Tabel 2**. Ook op de website van

[ReumaNederland](#) staat toegankelijke informatie over alle medicijnen die gebruikt kunnen worden bij RA.

1.2.1 Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID's) – bestrijding van pijn en ontsteking

Wanneer er RA is vastgesteld worden er eerst NSAID's gegeven om de pijn en ontsteking te verlichten (Janssens et al., 2017). Dat wordt gedaan door de remming van prostaglandinen. Dit zijn stofjes die betrokken zijn bij de regulatie van ontstekingen (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-e). Voorbeelden van NSAID's zijn ibuprofen, naproxen en diclofenac. Welke soort er wordt gegeven hangt af van het profiel van de patiënt, aangezien er ernstige bijwerkingen kunnen ontstaan. Bij alle NSAID's komen de volgende bijwerkingen in meer of mindere mate voor bij:

- Hart-vaat: bijvoorbeeld hartinfarct, hartfalen en trombose.
- Maag-darm: bijvoorbeeld misselijkheid, buik- en maagpijn en diarree.
- Zenuwstelsel: bijvoorbeeld hoofdpijn en verwardheid.
- Overgevoeligheid: waaronder astma, blozen en lage bloeddruk.

Door deze bijwerkingen mag deze medicatie maar 5 dagen achter elkaar gebruiken, daarna moet er tijdelijk gestopt worden (Damen et al., 2021). Ook moet er gestopt worden bij maag- en darmklachten (Damen et al., 2021; Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-e). Deze medicijnen worden vaak voorgeschreven om de pijn extra te kunnen onderdrukken als het nodig is, bijvoorbeeld wanneer je in een 'down' zit, zoals eerder beschreven. Naast deze medicatie is er ook een langdurige behandeling nodig, wat wordt gegeven in de vorm van DMARD's (Damen et al., 2021). Voor meer informatie over NSAID's, de verschillende soorten medicijnen en hun specifieke bijwerken, kunt u naar de site van het [Farmacotherapeutisch Kompas](#) gaan.

1.2.2. Glucocorticoïden - opstarten medicatie

Glucocorticoïden, met name [prednison](#), worden gebruikt voor de opstart van de DMARD's. Het duurt namelijk een paar weken voordat DMARD's zijn opgebouwd in het lichaam. Prednison werkt sneller en wordt dus als tijdelijke overbrugging gebruikt. Daarna wordt het ook weer afgebouwd (Janssens et al., 2017). Glucocorticoïden zorgen ervoor dat de ontsteking minder wordt doordat er minder eiwitten zijn die betrokken zijn bij het ontstekingsproces (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-c). De belangrijkste bijwerkingen bij kortdurig gebruik van glucocorticoïden zijn onder andere botontkalking, seksuele problemen, hoge bloeddruk, hoger cholesterolgehalte en een grotere kans op het krijgen van infecties (Farmacotherapeutisch

Kompas, n.d.-c). Voor meer informatie over glucocorticoïden en specifieke bijwerkingen, kunt u naar de site van het [Farmacotherapeutisch Kompas](#).

1.2.3 Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's) – immuunsuppressie

Naast NSAID's worden er vaak ook DMARD's gegeven. Het is belangrijk om deze medicatie zo vroeg mogelijk te starten voor een betere prognose. Vaak kunnen verschillende DMARD's samen ingezet worden voor een groter effect. Er zijn drie groepen DMARD's:

- *Conventionele DMARD's (cDMARD's)*, waaronder [methotrexaat](#) (MTX), hydroxychloroquine en sulfasalazine. Deze cDMARD's hebben een werking op de ontstekingsreactie, waardoor de klachten van RA minder worden (Janssens et al., 2017).
- *Biological DMARD's (bDMARD's)*, waaronder adalimumab en rituximab. Dit zijn allemaal ontstekingsremmers die normaal ook al in het lichaam te vinden zijn en worden dus extra toegevoegd in het lichaam, zodat het immuunsysteem rustiger wordt (Janssens et al., 2017).
- *JAK remmers (tDMARD's)*, waaronder baricitinib en tofacitinib. tDMARD's zijn Janus Kinase remmers. Janus Kinase zijn eiwitten die betrokken zijn bij het immuunsysteem en door die te remmen wordt het immuunsysteem weer rustiger en de ontsteking minder (Janssens et al., 2017).

De medicatie moet ervoor zorgen dat er een verminderde ziekteactiviteit (i.e. ontstekingen) is, het liefst zonder enige klachten. MTX is vaak de eerste keus voor de behandeling, indien er geen contra-indicaties zijn, zoals een verminderde nierfunctie. Mochten er toch nog wat klachten over blijven, dan wordt MTX gecombineerd met andere DMARD's. DMARD's onderdrukken het immuunsysteem, waardoor de ontstekingen minder worden. Dit kan onder andere worden gedaan door bepaalde cytokines (ontstekingsstofjes) te remmen (Janssens et al., 2017).

Voor gebruik van DMARD's moet er gelet worden op bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag- en darmklachten, leverfunctiestoornissen, tekort aan witte bloedcellen en bloedplaatjes. Om bijwerkingen tegen te gaan bij MTX moeten patiënten altijd foliumzuur slikken om de bloedcellen in het bloed op peil te houden. Daarnaast heeft elke DMARD zijn eigen set specifieke bijwerkingen (Janssens et al., 2017). Voor een uitgebreide uitleg over DMARD's en hun specifieke bijwerkingen kunt u naar de website van [Thuisarts](#).

Tabel 2.*Overzicht medicatie reumatoïde artritis*

Groep medicatie	Voorbeelden medicijnen	Werking	Algemene bijwerkingen
NSAID	Ibuprofen, naproxen, diclofenac	Vermindering pijn en ontsteking door een vermindering van prostaglandinen.	- Hart-vaat (o.a. hartaanval, hartfalen en trombose). - Maag-darm (o.a. misselijkheid, maag-/ buikpijn en diarree). - Zenuwstelsel (o.a. hoofdpijn en verwardheid). - Overgevoeligheid (o.a. astma, blozen en lage bloeddruk).
Corticosteroïden	Prednison	Ontstekingsremming d.m.v. minder aanmaak van eiwitten.	Onder andere botontkalking, seksuele problemen, hoge bloeddruk, hoger cholesterolgehalte en een grotere kans op het krijgen van infecties.
DMARD	- cDMARD (methotrexaat, hydroxychloroquine en sulfasalazine) - bDMARD (adalimumab en rituximab) - tDMARD (baricitinib en tofacitinib)	Ontstekingsremming door immuunsuppressie waaronder door cytokine remming.	Maag- en darmklachten, leverfunctiestoornissen, tekort aan witte bloedcellen en bloedplaatjes en verhoogde kans op infectie.

Medicatie is dus een groot onderdeel van de behandeling van RA. Er moet altijd rekening gehouden worden met bijwerkingen. Bijwerkingen kunnen verschillen per persoon. Mocht u vragen hebben over medicatie, neem contact op met uw huisarts.

2. De psychische klacht: slaapproblemen

Slaapproblemen komen vaak voor bij RA (Ancoli-Israel, 2006). Ongeveer 50-70% van de mensen met RA heeft last van een slaapprobleem (Purabdollah et al., 2015). Een andere studie vond dat van de 100 proefpersonen, 72 een slaapprobleem had (Mustafa et al., 2019). Patiënten geven aan dat ze last hebben van wakker worden gedurende de nacht, moeite met in slaap vallen, niet uitgerust wakker worden en zich te wakker voelen gedurende de nacht (Sariyildiz et al., 2014). Slaapproblemen zijn bij mensen met een chronische ziekte vaak heftiger en langduriger dan bij gezonde mensen. Dit komt doordat de chronische ziekte en de slaapproblemen elkaar in stand kunnen houden en versterken (Pool et al., 2020; Buenaver et al., 2012). Hierop wordt verder ingegaan in de alinea over insomnie en in deel 3 van deze WIKI. Slaapproblemen gaan onder andere gepaard met vermoeidheid, concentratieproblemen, geheugenproblemen en verminderde motivatie (Lancel et al. 2021). Bovendien hebben slaapproblemen bij chronische ziektes zoals RA een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en het functioneren van patiënten en leiden slaapproblemen tot de ontwikkeling of verergering van pijn gerelateerde ziekten (Ancoli-Israel, 2006; Roizenblatt et al., 2012). Daarnaast vormt het hebben van een slaapprobleem een risico voor het ontwikkelen van psychische klachten zoals depressie (Lancel et al., 2021). De mechanismen die ten grondslag liggen aan deze relaties, zullen in deel 3 van deze WIKI worden besproken.

Hieronder zal eerst een korte beschrijving van slaap worden gegeven, waarna er wordt ingegaan op de slaapproblemen die kunnen optreden bij RA en de behandelingen hiervoor. Slaapproblemen die veel voorkomen bij RA zijn insomnie, obstructief slaapapneusyndroom, circadiaanse slaap-waakritme stoornissen en restless leg syndrome (Gjevre & Taylor-Gjevre, 2013; Sivertsen, 2009; Villarreal et al., 2017; Wali et al., 2020).

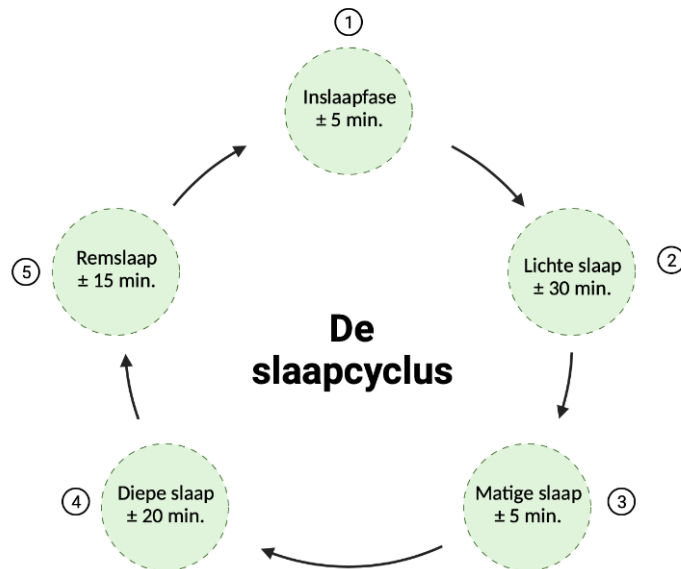
2.1 Slaap

Slaap is een onmisbaar onderdeel van een gezond leven. Het zorgt voor herstel van het lichaam en biedt rust (Lancel et al., 2021). Slaap wordt gedefinieerd als een tijdelijke toestand waarin je hersenen geen beweging meer aansturen en je minder reageert op prikkels om je heen (Carskadon & Dement, 2011; Lancel et al., 2021). Slaap kan volgens Lancel et al. (2021) worden onderverdeeld in non-remslaap en remslaap cycli. De non-remslaap kan verder onderverdeeld worden in vier stadia die de diepte van de slaap weergeven: de inslaapfase, lichte slaap, matige slaap en diepe slaap. Na de non-remslaap komt de remslaap, waarin de ogen snel heen en weer bewegen en de spieren ontspannen. Alle fases worden gemiddeld 4-5

keer per nacht doorlopen (Lancel et al., 2021). De slaapstadia van de non-remslaap en de remslaap worden weergegeven in **Figuur 2**.

Figuur 2.

De slaapcyclus



Noot. De slaapstadia van de non-remslaap en de remslaap die meerdere keren per nacht worden doorlopen. Bron: dit figuur is gemaakt door de auteurs van deze WIKI, met behulp van Biorender.com en is copyright-free.

2.2 Soorten slaapproblemen bij reumatoïde artritis en hun behandeling

2.2.1 Insomnie

Er is sprake van insomnie bij een tekort aan slaap of een slechte slaapkwaliteit. Mensen met insomnie ervaren klachten zoals moeite met in slaap vallen, wakker worden tijdens een slaaperiode of te vroeg wakker worden waarna men niet meer in slaap komt (Lancel et al., 2021). Ook kan er sprake zijn van slecht herstel na slaap, waarbij mensen niet uitgerust wakker worden en last hebben van moeheid en verminderd functioneren overdag (Stahl, 2021). Er zijn diverse biologische processen die ten grondslag kunnen liggen aan insomnie, zoals hogere activatie van het [sympathische zenuwstelsel](#), lagere GABA-niveaus ([GABA](#) is een [neurotransmitter](#) die de kans op een [actiepotentiaal](#) in het ontvangende [neuron](#) vermindert), verminderde [melatonine](#) afgifte (een hormoon dat ervoor zorgt dat je slaperig wordt) en

ontstekingen in het lichaam (Lancel et al., 2021). Insomnie treedt vaak samen op met verschillende psychiatrische en lichamelijke aandoeningen, waarbij de twee aandoeningen elkaar in stand houden (Stahl, 2021) De lichamelijke aandoening of de behandeling kan voor veel lichamelijk ongemak zorgen, wat zorgt voor een slechtere slaapkwaliteit (Pool et al., 2020). Ook kan slechte slaapkwaliteit zorgen voor een toename van de pijn die samen kan gaan met een lichamelijke aandoening (Buenaver et al., 2012). Insomnie komt voor bij ongeveer 13.2% van de patiënten met RA voor. Ter vergelijking, in de normale populatie (bij mensen zonder RA) is de prevalentie van insomnie tussen de 6% en 10% (Sivertsen, 2009).

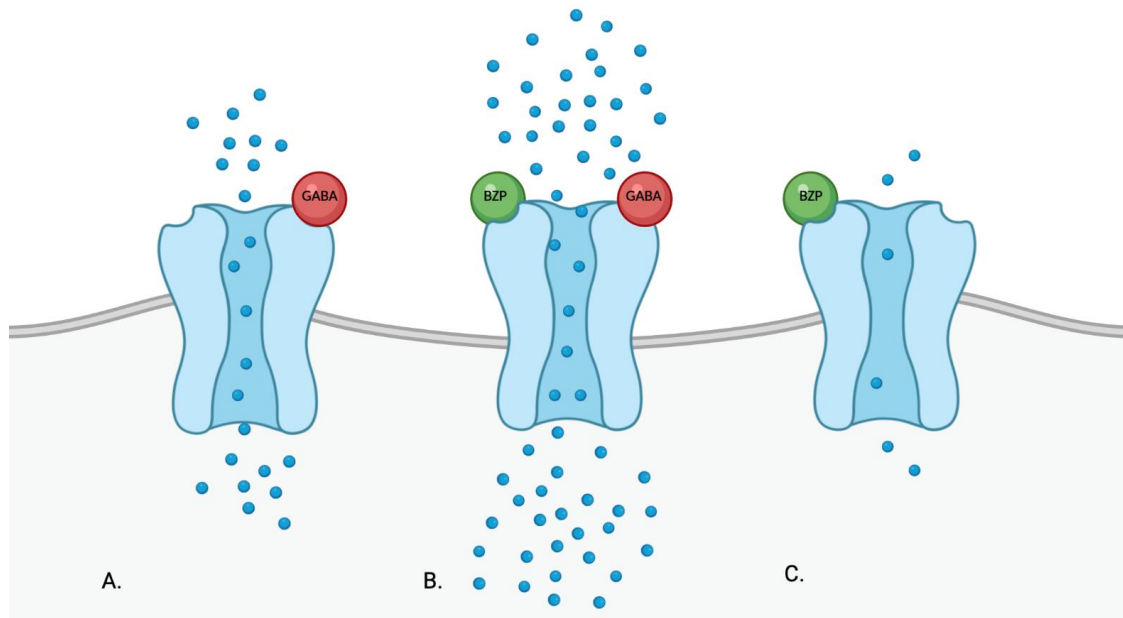
Bij alle slaapstoornissen, dus ook bij insomnie en de verderop besproken slaapstoornissen in deze WIKI wordt allereerst altijd voorlichting en advies gegeven over de slaaphygiëne. Denk hierbij aan het aanhouden van regelmatige slaaptijden en het vermijden van producten als koffie (Gorgels et al., 2014). Bij insomnie wordt, als adviezen over de slaaphygiëne onvoldoende effect hebben, geadviseerd om [cognitieve gedragstherapie voor insomnie \(CGT-I\)](#) in te zetten (Gorgels et al., 2014; Lancel et al., 2021). Echter, er zijn te weinig psychologen die deze therapie kunnen geven, waardoor niet iedereen toegang heeft tot deze behandeling. In dit geval wordt vaak besloten tot de inzet van slaapmedicatie (Lancel et al. 2021).

Medicatie voor insomnie worden alleen ingezet als de lijdensdruk door de slaapstoornis hoog is en/of wanneer er ernstige problemen zijn met het functioneren overdag. In deze gevallen wordt de voorkeur gegeven aan Temazepam of Zolpidem (Gorgels et al., 2014). Temazepam is een kortwerkende [benzodiazepine \(BZP\)](#) en een [positieve allosterische modulator \(PAM\)](#) voor [GABA-A receptoren](#) (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-b). Dit houdt in dat wanneer GABA bindt aan GABA-A, de PAM de effecten van GABA op deze GABA-A receptor versterkt. GABA is een inhiberende neurotransmitter, wat inhoudt dat wanneer GABA bindt, het de kans op een actiepotentiaal in het ontvangende neuron vermindert. BZP's zorgen dus voor verminderde hersenactiviteit, wat resulteert in een toegenomen slaperigheid (Stahl, 2021). In **Figuur 3** is ter verduidelijking een afbeelding toegevoegd van de werking van een PAM. In het onderschrift van dit figuur kunt u verdiepende informatie vinden over de werking van GABA en BZP's op de GABA-A receptor (Stahl, 2021). Zolpidem is een zogenaamd z-farmacon en is ook een PAM voor GABA-A receptoren (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-b; Stahl, 2021). De werking van beide farmaca is hetzelfde, namelijk toegenomen slaperigheid door de verminderde kans op een actiepotentiaal in het ontvangende neuron. Het nemen van deze slaapmedicatie heeft veel nadelen, waaronder het verliezen van de effectiviteit door tolerantie. Hierdoor kunnen

slaapproblemen opnieuw optreden. Bij Temazepam treedt er onder andere relatief vaak te veel slaperigheid, sufheid en verminderde alertheid overdag op, waardoor de patiënt beperkt kan zijn in alledaagse bezigheden. Ook kan Temazepam verslavend zijn. Zolpidem is minder verslavend, maar er kunnen aanvullend luchtweginfecties, hallucinaties, agitatie en nachtmerries optreden (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-b).

Figuur 3.

Schematische weergave van de werking van de positieve allosterische modulator benzodiazepine op de GABA-A receptor



Noot. BZP = benzodiazepine. In situatie A is alleen GABA gebonden aan de receptor, dus zonder binding van een BZP. De binding van GABA zorgt ervoor dat er meer chloride-ionen (de blauwe stipjes) het ontvangende neuron ingaan, waardoor het ontvangende neuron geïnhibeerd (geremd) wordt. Er is minder kans op een actiepotentiaal. In situatie B bindt er naast GABA ook een BZP, een positieve allosterische modulator (PAM), op een andere plek aan de GABA-A receptor. Dit zorgt ervoor dat de werking van GABA wordt versterkt en er dus nog meer chloride ionen het ontvangende neuron ingaan. Het ontvangende neuron wordt hierdoor nog sterker geïnhibeerd, waardoor er nog minder kans is op een actiepotentiaal. Echter, de versterkende werking van de PAM is er alleen wanneer GABA bindt. In situatie C bindt alleen de PAM. Dit zorgt ervoor dat er niet meer chloride ionen het neuron ingaan dan het geval is zonder dat de PAM zou binden. Er is alleen sprake van zogenaamde '[constitutive activity](#)': er stromen zo nu en dan toch wat chloride ionen naar binnen, maar veel minder dan wanneer een

neurotransmitters zoals GABA zou binden. Bron: dit figuur is gemaakt door de auteurs van deze WIKI, met behulp van Biorender.com en is copyright-free.

2.2.2 Circadiaanse slaap-waakritme stoornissen

Bij circadiaanse slaap-waak ritmestoornissen is het normale slaap-waak patroon verstoord (Lancel et al., 2021). Het circadiaans ritme is een 24-uurs ritme van het lichaam dat invloed heeft op fysieke-, mentale- en gedragsveranderingen (Huang et al., 2011). Dit circadiaans ritme wordt in stand gehouden door de [suprachiasmatische nucleus](#), die wanneer het licht is de afgifte van [orexine](#) stimuleert, wat vervolgens zorgt voor de afgifte van andere stimulerende neurotransmitters (zoals [serotonine](#), [histamine](#) en [dopamine](#)) waardoor iemand zich wakker voelt. Uiteindelijk wordt de afgifte van orexine rond de avond verminderd en wordt er melatonine afgegeven, waardoor iemand zich niet langer wakker maar juist slaperig voelt (Stahl, 2021). Er kan bij slaap-waakritme stoornissen volgens Lancel et al. (2021) zowel sprake zijn van een verschuiving naar voren of naar achteren, waarbij de patiënt eerder of later dan gebruikelijk gaat slapen. Ook kan er sprake zijn van een gehele onregelmatigheid in het slaap-waak patroon, waarbij de patiënt steeds op verschillende momenten slaapt of wakker is. Het circadiaanse ritme wordt gegenereerd door onze interne biologische klok en wordt bijgesteld door de licht-en-donker cyclus. Bij extrinsieke slaap-waak ritmestoornissen ligt de oorzaak in het 's nachts werken of het reizen over verschillende tijdzones. Bij intrinsieke slaap-waakritme stoornissen ligt de oorzaak in het individu, namelijk doordat de interne biologische klok niet kan worden gesynchroniseerd door licht (Lancel et al., 2021). Bij RA komt vooral de intrinsieke slaap-waakritme stoornis vaker voor. De prevalentie van circadiaanse slaap-waakritme stoornissen bij patiënten met RA is 2% (Villarreal et al., 2017).

Bij circadiaanse slaap-waakritme stoornissen wordt, wanneer er sprake is van een vertraagd slaap-waakritme, regelmatig melatonine ingezet om de bedtijd geleidelijk te verschuiven (Lancel et al., 2021). Van het innemen van melatonine wordt de patiënt slaperig en is het makkelijker om eerder te gaan slapen dan de patiënt volgens zijn verstoorde slaap-waakritme zou doen. Er wordt aangenomen dat dit komt doordat melatonine bindt aan [MT1 en MT2 receptoren](#), dit zorgt ervoor dat de suprachiasmatische nucleus minder actief wordt en er dus minder orexine wordt afgegeven. Hierdoor worden de slaapsignalen overheersender dan de waaksignalen en word je slaperig (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-f; Stahl, 2021). Voor een gepersonaliseerde behandeling met melatonine kan de '[dim light melatonin onset](#)' (DLMO) door de arts worden bepaald, dit is een schatting van het moment dat melatonine gaat stijgen bij een individu. Het

innemen van 0,5 mg melatonine 1 uur voor DLMO kan het in slaap vallen met meer dan een half uur vervroegen (Lancel et al., 2021). Hierdoor verbetert zowel de subjectieve slaapkwaliteit als het functioneren overdag (Sletten et al., 2018). Bijwerkingen die kunnen optreden bij het gebruik van melatonine zijn onder andere hoofdpijn, duizeligheid en nachtmerries (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-f).

2.2.3 Restless leg syndrome

Restless leg syndrome (RLS) bestaat uit een oncomfortabel gevoel in de benen, waardoor het onvermijdelijk is om de benen te bewegen. Dit treedt voornamelijk op in de avond, vooral voor het inslapen, waardoor dit grote gevolgen heeft voor de nachtrust en kwaliteit van leven (Gjevre & Taylor-Gjevre, 2013). Ook al zijn de eerste symptomen al in 1945 opgeschreven, pas in 1995 zijn er klinische criteria opgesteld voor RLS, en nog altijd wordt de stoornis vaak niet herkend. Er lijkt bij RLS sprake te zijn van een genetische component, maar ook kan de stoornis gerelateerd zijn aan bijvoorbeeld ijzertekorten, bloedarmoede en zwangerschap (Gjevre & Taylor-Gjevre, 2013). RLS komt voor bij 30% van de patiënten met RA (Gjevre & Taylor-Gjevre, 2013), terwijl dit bij gezonde mensen varieert van 1,9% tot 15% (Ohayon et al, 2012). De incidentie van RLS is 1,7% in de algemene populatie (Budhiraja et al., 2012). RLS komt bij vrouwen twee keer zo vaak voor als bij mannen (Gjevre & Taylor-Gjevre, 2013). RLS is in principe levenslang, maar als de klachten van een onderliggende aandoening worden behandeld, verbeteren ook de klachten van RLS. Daarnaast kan medicatie zorgen voor een verlichting van de klachten (Bayard et al., 2008).

Bij een milde vorm van RLS is dagelijks gebruik van medicatie niet nodig. Patiënten hebben dan niet dagelijks last van de symptomen, al zijn deze symptomen wel beperkend als ze optreden. Bij een heftigere vorm van RLS, waarbij de symptomen dagelijks optreden, zijn er verschillende medicamenteuze behandelingen. Zo kan de huisarts dopamine agonisten (DA's) geven, zoals [pramipexol](#) (Einollahi & Izadianmehr, 2014). Hierdoor worden de D2-receptoren in het midden van de hersenen ([corpus striatum](#)) gestimuleerd, waardoor de symptomen verminderen. De precieze werking hiervan bij RLS is echter nog onbekend (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-d). Alpha-2-delta calcium channel liganden, zoals [gabapentine](#) zijn een alternatief (Einollahi & Izadianmehr, 2014). Het werkingsmechanisme van gabapentine is niet helemaal duidelijk, maar het vermindert in ieder geval de gevoeligheid van het neuron, doordat een bepaalde eenheid aan de receptor bindt (Farmacotherapeutisch Kompas, n. d.-a).

DA's hebben een aantal bijwerkingen. Ze kunnen zorgen voor een licht gevoel in het hoofd, misselijkheid en vermoeidheid (Einollahi & Izadianmehr, 2014). Wel wordt het geven van DA's bij 1/3^e van de patiënten geassocieerd met compulsieve gedragsstoornissen en kan het bijdragen aan valvulaire hartziekten (hartziekten waarbij er problemen zijn met de hartkleppen) en een hogere incidentie van [congestief hartfalen](#) (Gjevere & Gjevere, 2012). Alpha-2-delta calcium channel liganden kunnen slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn en vermoeidheid veroorzaken (Einollahi & Izadianmehr, 2014). In deel 3 van deze WIKI wordt verder ingegaan op de werking van deze medicijnen bij patiënten met RA.

2.2.4 Obstructief slaapapneusyndroom

Bij obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) is er sprake van meerdere episodes van gedeeltelijke of volledige afsluiting van de [bovenste luchtwegen](#) tijdens de slaap. Dit onderbreekt (apneu) of vermindert (hypopneu) de luchtstroom (Azagra-Calero et al., 2012), wat meerdere keren per uur wordt herhaald waardoor onderbroken slaap ontstaat en er tijdens de slaap weinig herstel optreedt. De hoofdoorzaak van het optreden van OSAS is een vermindering van de kracht van de spieren die de keelholte openhouden, een belemmerende werking van de tongspier en een slechte afstemming tussen in- en uitademing. Snurken en apneus 's nachts, en slaperigheid, hoofdpijn, apathie, concentratieproblemen, geheugenverlies en verminderd libido overdag zijn de meest voorkomende symptomen van OSAS (Azagra-Calero et al., 2012). De prevalentie van obstructief slaapapneu bij RA-patiënten is 58,1% en 22,9% voor zeer ernstige OSAS (Wali et al., 2020) en is een stuk hoger dan in de algemene volwassen populatie (2-4%) (Azagra-Calero et al., 2012).

Bij OSAS is sinds 1981 de [Continuous Positive Airway Pressure \(CPAP\)](#) de standaardbehandeling. Hierdoor wordt voorkomen dat de luchtstroom wordt onderbroken of verminderd door lucht met constante positieve druk door de neus of mond in de bovenste luchtweg te blazen (Federatie Medisch Specialisten, 2018). Andere behandelingen zijn met een [mandibulair repositie-apparaat \(MRA\)](#) waarbij de luchtstroom van de bovenste luchtweg wordt verbeterd door de onderkaak in een voorwaartse stand te fixeren (Federatie Medisch Specialisten, 2018). Daarnaast kan [Modafinil](#) als toevoeging worden voorgeschreven en in een enkel geval als de enige therapie, als een patiënt geen CPAP-behandeling kan hebben (Stahl, 2021). Deze medicatie zorgt ervoor dat er meer dopamine vrijkomt, waardoor de [hypothalamus](#) geactiveerd wordt en iemand wakker wordt gehouden (Stahl, 2021). Deze medicatie helpt dus

tegen slaperigheid overdag, als gevolg van OSAS. De meest voorkomende bijwerking van Modafinil is hoofdpijn (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.-g).

In **Tabel 3** kunt u een overzicht van de medicatie voor deze en de eerder besproken slaapstoornissen vinden.

Tabel 3.

Overzicht medicatie slaapstoornissen

Medicatiennaam	Soort medicatie	Toegepast bij	Werking	Bijwerkingen
Temazepam	Benzodiazepine agonist	Insomnie	Toegenomen slaperigheid door versterkte werking van GABA.	Slaperigheid, sufheid en verminderde alertheid overdag. Kan verslavend zijn.
Zolpidem	Z-farmacon	Insomnie	Toegenomen slaperigheid door versterkte werking van GABA.	Slaperigheid, sufheid, verminderde alertheid overdag, luchtweginfectie, hallucinaties, agitatie en nachtmerries.
Melatonine	Melatonine agonisten	Vertraagd slaap-waakritme stoornis	Eerder slaperig door binding van melatonine aan M1 en M2 receptoren.	Onder andere hoofdpijn, duizeligheid en nachtmerries.

Pramipexol	Dopamine agonisten	Restless Leg Syndrome	Symptoomvermindering door stimulatie D2-receptoren.	Licht gevoel in het hoofd, misselijkheid en vermoeidheid.
Gabapentine	Alpha-2-delta calcium channel liganden	Restless Leg Syndrome	Symptoomvermindering door verminderde gevoeligheid van het neuron.	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn en vermoeidheid.
Modafinil	Psychostimulant	Obstructief Slaapapneusyndroom	Door een toename van dopamine wordt de hypothalamus geactiveerd waardoor je wakker blijft.	Hoofdpijn.

3. Slaapproblemen bij reumatoïde artritis

Zoals eerder besproken komen slaapproblemen bij RA komen relatief vaker voor in vergelijking met mensen die geen RA hebben. Het is mogelijk dat er onderliggende mechanismen zijn die de slaapproblemen zouden kunnen verklaren. Daardoor zou het ook mogelijk kunnen zijn dat slaap verbeterd kan worden door de klachten van RA aan te pakken. In dit onderdeel zullen we eerst bespreken welke mogelijke mechanismen de slaapproblemen kunnen verklaren. Daarna gaan we in op specifieke behandelingen voor slaapproblemen in mensen met RA en leggen we uit waarom dit zo belangrijk is.

3.1 Mechanismen

3.1.1 Circadiaans ritme en reumatoïde artritis

Veel mensen met RA hebben vooral in de ochtend last van hun klachten, zoals stijfheid en pijnlijke gewrichten. Dit zou verklaard kunnen worden door middel van het circadiaans ritme en de processen die op dit ritme draaien (Sierakowski & Cutolo, 2011). Zoals eerder benoemd is het circadiaans ritme is een 24-uurs ritme van het lichaam, dat op bijna alle processen in het lichaam invloed op heeft. Zo reguleert het circadiaans ritme de beschikbare energie en wanneer je eet en slaapt. Daarnaast heeft het ook invloed op het immuunsysteem, dat ontregeld is bij RA (Huang et al., 2011; Scheiermann et al., 2013). Het circadiaans ritme wordt voornamelijk in stand gehouden door de suprachiasmatische nucleus, wat al eerder besproken is. Informatie van wanneer het licht en donker is gaat via de ogen naar dit gebied toe en stuurt, gebaseerd op die informatie, allerlei processen aan (Brown & Robinson, 2004). Wanneer het licht is wordt naast de eerdergenoemde orexine, ook [cortisol](#) aangemaakt, een hormoon dat betrokken is bij de stofwisseling, het slaap-waak ritme en het immuunsysteem (Cutolo, 2019). Melatonine wordt gedurende de dag juist onderdrukt. Wanneer het donker wordt, stopt de suppressie van melatonine, waardoor die meer wordt aangemaakt en je slaperig wordt (Sulli et al., 2002).

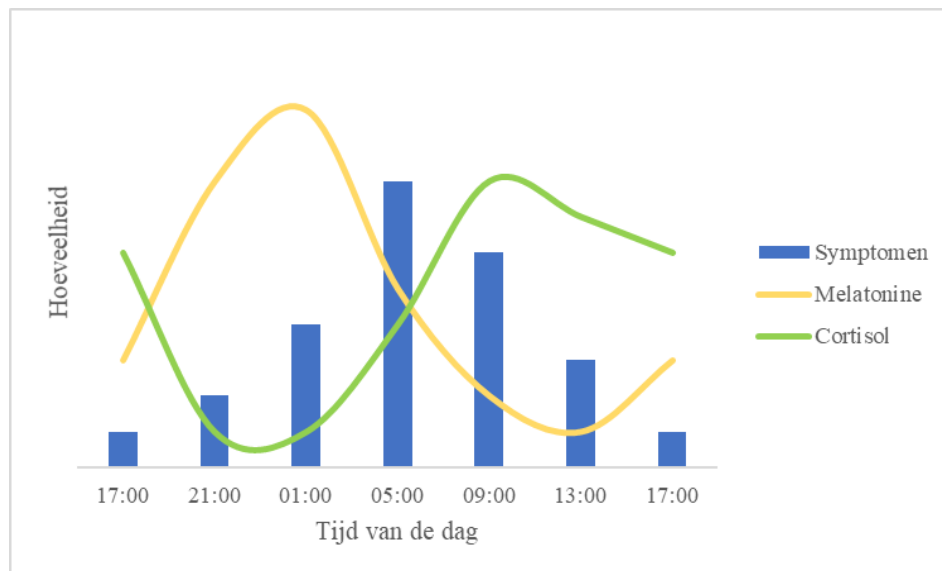
Het circadiaans ritme ziet er bij mensen met RA iets anders uit. Zo wordt er in de nacht meer melatonine geproduceerd vergeleken met gezonde mensen. In eerste instantie lijkt het juist goed dat er meer hiervan wordt aangemaakt, want je wordt er slaperig van. Echter, melatonine zorgt er ook voor dat de ontstekingsreactie van het immuunsysteem aangejaagd wordt. Dit wordt gedaan door middel van de aanmaak van [cytokines](#), stoffen die betrokken zijn bij het ontstekingsproces, waardoor gewrichten meer opgezwollen en ontstoken raken. Dit proces duurt een paar uur, dus de piek van RA symptomen komt later dan de piek van melatonine (Cutolo et al., 2008). Daaropvolgend wordt er in de ochtend, wanneer het weer licht is, cortisol aangemaakt, wat de ontsteking vermindert. De hoeveelheid cortisol wordt gedurende de ochtend opgebouwd, waarna het weer zakt. Daardoor worden de symptomen die bij RA voorkomen ook minder gedurende de ochtend. Zie **Figuur 4** voor de relatie tussen melatonine en cortisol en de klachten van RA gedurende de dag. Het blijkt echter dat de hoeveelheid cortisol evenveel is bij mensen met RA en mensen zonder RA, terwijl er wel meer cytokines zijn vrijgekomen en er dus ook meer ontsteking is bij mensen met RA (Crofford et al., 1997). Het evenwicht tussen beide processen is dus verstoord; er is meer melatonine, wat geassocieerd is met ontstekingen en de geproduceerde hoeveelheid cortisol matcht daar niet mee. Je zou het

kunnen vergelijken met een weegschaal. Bij mensen zonder RA is de hoeveelheid melatonine en cortisol gelijk en de schaal is in balans. Er zijn geen klachten en ontstekingen. Bij mensen met RA is de balans verstoord, doordat er wel meer melatonine is, en dus ook meer cytokines, maar nog evenveel cortisol. **Figuur 5** laat deze onbalans zien.

De onbalans tussen de hoeveelheid melatonine (en dus cytokines) en cortisol is dus een mogelijke verklaring voor de gewrichtsklachten in de ochtend (Cutolo et al., 2002). Een gevolg hiervan is dat mensen met RA in de ochtend wakker worden door de pijn en niet meer goed door kunnen slapen (Cutolo, 2019).

Figuur 4.

De relatie tussen melatonine, cortisol en de reumatoïde artritis symptomen

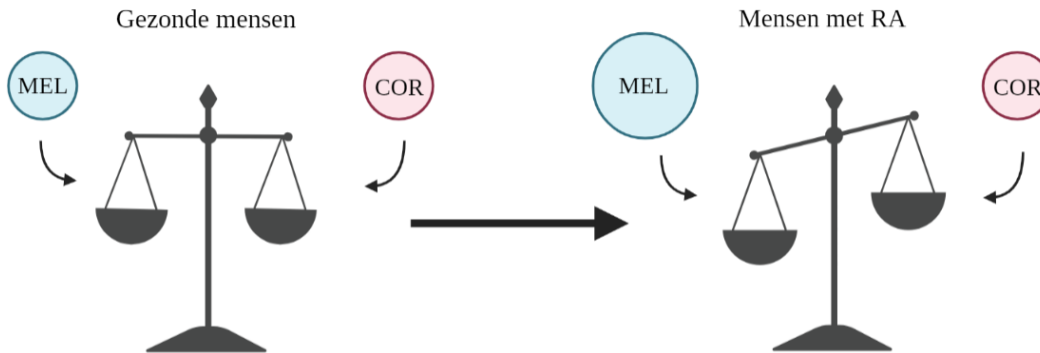


Noot. In de figuur is te zien dat gedurende de nacht het melatonine level stijgt. Dat zorgt voor meer ontsteking en dus ook pijn en ochtendstijfheid. Rond dezelfde tijd dat deze klachten op zijn hoogst zijn, komt pas cortisol vrij, waardoor uiteindelijk de RA klachten weer afnemen.

Bron: dit figuur is gemaakt door de auteurs van deze WIKI, met behulp van Biorender.com en is copyright-free.

Figuur 5.

Het evenwicht tussen melatonine en cortisol bij mensen met en zonder RA



Noot. MEL = melatonine, COR = cortisol. Bij gezonde mensen is er een balans tussen melatonine en cortisol. Bij mensen met RA is er meer melatonine, maar de hoeveelheid cortisol blijft gelijk, waardoor de balans verstoord is. Bron: dit figuur is gemaakt door de auteurs van deze WIKI, met behulp van Biorender.com en is copyright-free.

Een andere verklaring voor pijn in de ochtend is de energiebalans en het circadiaans ritme. In een normaal 24-uurs ritme wordt de meeste energie verbruikt overdag, aan bijvoorbeeld de spieren en het hart. Bij mensen met RA is het immuunsysteem actiever vergeleken met mensen zonder RA, door het proces van melatonine en daarbij de vrijgekomen cytokines zoals eerder besproken. Hierdoor is de energiebalans verstoord (Straub, 2011). Het lichaam heeft maar een bepaalde hoeveelheid energie die gebruikt kan worden, en als er in de nacht meer gebruikt wordt, is er overdag minder energie. Gevolg hiervan is meer vermoeidheid gedurende de dag.

Er zijn dus twee mechanismen die vermoeidheid overdag kunnen verklaren in mensen met RA. Beide zijn gebaseerd op match circadiaans ritme, waarbij er meer melatonine wordt geproduceerd in mensen met RA, waardoor de ontstekingsreactie groter is dan bij mensen zonder RA. Gevolg hiervan is stijve gewrichten en pijn in de ochtend en vermoeidheid gedurende de dag door het niet kunnen doorslapen en het hebben van minder energie.

3.1.2 Restless leg syndrome en reumatoïde artritis

RLS komt vaker voor bij mensen met RA, maar regelmatig is er twijfel aan de correctheid van de hogere prevalentie in deze patiëntengroep. De criteria van RLS (als deze al worden gebruikt)

zijn moeilijker toe te passen bij patiënten met RA, omdat er wordt gedacht dat de pijn van de gewrichtsontstekingen zou kunnen lijken op de criteria van RLS (Taylor-Gjevre et al., 2014). Daar staat echter tegenover dat 90% van de RA-patiënten aangeeft dat zij zelf wel onderscheid kunnen maken tussen hun RLS-symptomen en de symptomen van artritis (Gjevre & Taylor-Gjevre, 2013). In datzelfde onderzoek bleek dat patiënten met RA die voldeden aan de criteria van RLS ook daadwerkelijk een hogere frequentie van periodieke beenbewegingen tijdens de slaap lieten zien dan patiënten die niet aan deze criteria voldeden. Dit ondersteunt de gedachte dat patiënten onderscheid kunnen maken tussen de verschillende symptomen en de hogere prevalentie van RLS in deze patiëntengroep. Het exacte mechanisme waarom patiënten met RA vaker last hebben van RLS is nog onbekend. In andere populaties zijn ijzertekorten, nierproblemen en neurologische aandoeningen als verklaring gevonden voor een hogere prevalentie (Taylor-Gjevre et al., 2014). Een mogelijke hypothese is dat abnormaliteiten in de [dopamine pathways](#) van de hersenen de symptomen van RLS zouden kunnen verklaren, aangezien dopaminereceptor agonisten worden gebruikt om de symptomen van RLS te verminderen, zoals eerder verteld (Taylor-Gjevre et al., 2014). Wat deze abnormaliteiten dan precies inhouden en waarom dit leidt tot symptomen van RLS is nog niet duidelijk.

3.1.3 Obstructief slaapapneusyndroom en reumatoïde artritis

Obstructief slaapapneusyndroom is ook een slaapstoornis die vaker voorkomt bij mensen met RA. Er is nog veel onduidelijk over de oorzaak hiervan, maar een hypothese is dat de wervelkolom van RA-patiënten rond de nek en hals is aangetast, wat leidt tot een aangetaste positie van het hoofd en de nek, verminderde mogelijkheid de mond te openen, het vastzitten van weefsels en aantasting van de anatomie (Drossaers-Bakker et al., 1998). Deze symptomen leiden vervolgens weer tot OSAS. Deze hypothese is al ouder en het onderzoek vond plaats met maar vijf participanten, maar ook recenter onderzoek laat zien dat RA-patiënten met [laesies](#) rond de nek en hals een hoger risico hebben op obstructief slaapapneu (50-100%) (Shen et al., 2016). Ook blijkt dat RA-patiënten met aandoeningen aan de kaak en omliggende spieren vaker last hebben van OSAS, en omgekeerd (Shen et al., 2016), waardoor het ook belangrijk is dat hier meer onderzoek naar gedaan wordt.

3.2 Invloed van farmaceutische behandeling voor reumatoïde artritis op slaap bij patiënten met reumatoïde artritis

De medicatie voor RA op zichzelf kan al zorgen voor een vermindering van slaapproblemen door het afnemen van de klachten passend bij RA. Zo zorgen verschillende bDMARD's al voor

een verbetering van de slaapkwaliteit van mensen met RA (Westhovens et al., 2014). Vooral de timing van inname van de medicatie is belangrijk. Uit onderzoek blijkt dat het beter is om de stijging van pro-inflammatoire cytokines (die zorgen voor ontstekingen) in de nacht te onderdrukken, dan de symptomen in de ochtend te behandelen. Door het ondergaan van glucocorticoïde chronotherapie (nemen van het medicijn op een bepaald tijdstip op de dag) voor het slapen gaan, is er sprake van minder ochtendstijfheid en kunnen patiënten met RA langer doorslapen. Meer uitleg over chronotherapie is te vinden op [Wikipedia](#). De effecten van nachtafgifte van andere medicijnen voor RA (waaronder MTX) lijken ook positieve effecten te laten zien. MTX reguleert daarnaast belangrijke circadiaanse genen van de cel. MTX zorgt voor celdood van cellen die zorgen voor stevigheid in de gewrichten, dus de stijfheid wordt hierdoor minder. Het verband tussen de circadiaanse ritmen van de ziekte en de chronotherapie van RA is veelbelovend (Cutolo, 2019).

3.3 Invloed van slaapmedicatie bij mensen met reumatoïde artritis

Zoals eerder kort benoemd is er een tekort is aan psychologen die CGT-I kunnen uitvoeren. Daardoor wordt voornamelijk slaapmedicatie bij mensen met RA voorgeschreven (Lancel et al. 2021). Ook al wordt slaapmedicatie voorgeschreven bij mensen met RA, er is in wetenschappelijk onderzoek weinig bewijs gevonden voor de effectiviteit hiervan (Reynolds et al., 2020). Ook al is er weinig bewijs gevonden voor objectieve verbetering van slaap, er is wel subjectieve verbetering volgens mensen met RA. Verschillende slaapmedicatie (zincloone, triazolam, indomethacin en indomethacin in combinatie met diazepam) zorgde volgens hen voor een verbetering van de slaap (Reynolds et al., 2020). De grootste vooruitgang wordt geboekt op gebied van eerder in slaap vallen en algehele slaapverbetering. Over de interactie tussen medicatie voor RLS en medicatie voor RA en het effect van deze medicatie bij RA is nog niks bekend. Hier zal deze WIKI dan ook niet verder op ingaan. Het is wel belangrijk dat hier meer onderzoek naar gedaan wordt, aangezien RLS een veel voorkomende slaapstoornis is bij RA (Gjevre & Taylor-Gjevre, 2013). Hierna wordt ingegaan op wat er al bekend is qua medicatie voor insomnie en circadiaanse slaap-waakritme stoornissen bij mensen met RA.

3.3.1 Medicatie bij insomnie

Tot 1991 kregen veel RA-patiënten met insomnie benzodiazepines (BZP's) voorgeschreven. Toen naar voren kwam dat veel patiënten met RA BZP's misbruikten en afhankelijk werden van het medicijn, werd het voorschrijven van BZP's strenger benaderd. Harido en Kennedy hebben richtlijnen opgesteld voor het voorschrijven van BZP's bij mensen met RA; de medicijnen

moeten in speciale gevallen en voor kortere perioden worden voorgeschreven (Hardo & Kennedy, 1991). Eszopiclone is het veiligere alternatief voor BZP's met evenveel effect, maar minder risico voor misbruik en afhankelijkheid (Rösner et al., 2018). Meer over eszopiclone is te vinden op [drugs.com](https://www.drugs.com). In de wetenschappelijke literatuur is er voor insomnie en RA enig bewijs gevonden voor effect van eszopiclone. Het positieve effect is hierbij vooral te zien in de tijd van in slaap vallen (eerder) en de totale slaapduur (langer) (Reynolds et al., 2020; Roth et al., 2009).

3.3.2 Medicatie bij circadiaanse slaap-waakritme stoornissen

Melatonine wordt ook voorgeschreven bij mensen met RA. Er is nog onduidelijkheid over of melatonine werkt of niet. Sommige onderzoeken stellen dat melatonine zorgt voor meer ontstekingen en dus een verergering van de ziekteactiviteit in RA. Anderen stellen dat melatonine tegen ontstekingen werkt en het immuunsysteem juist reguleert (MacDonald et al., 2020). RA zorgt voor een verstoring van het circadiaanse ritme. Onderzoekers verwachten dat deze verstoring verminderd kan worden door melatonine omdat de stof effect zou hebben op de genexpressie in de gewrichten van iemand met RA (MacDonald et al., 2020). Melatonine in de praktijk al wel voorgeschreven, maar er moet nog verder onderzocht worden of het goed werkt bij mensen met RA.

3.4 De mogelijke rol van piekergedachten bij reumatoïde artritis en slaapproblemen en de psychologische behandeling hiervan

Mensen met slaapproblemen hebben vaak piekergedachten wanneer ze wakker liggen. Deze gedachten kunnen gaan over de slaapproblemen ("Ik moet nu echt gaan slapen anders slaap ik niet genoeg.") of over de gevolgen voor de gezondheid ("Ik moet slapen anders is het slecht voor mijn gezondheid.") (Pool et al., 2020). Bij mensen met RA kunnen deze piekergedachten ook gaan over de pijn (Macdonald et al., 2008). Deze piekergedachten zorgen bij RA mogelijk voor een toename van pijn. Zo blijkt uit onderzoek bij andere pijn gerelateerde aandoeningen dat piekergedachten leiden tot meer pijn (Macdonald et al., 2008; Ziadni et al., 2018). Dit kan mogelijk verklaard worden doordat mensen door piekergedachten juist langer wakker liggen, wat zorgt voor een minder lange slaap. De minder lange slaap kan vervolgens zorgen voor een toename van pijn (Buenaver et al., 2012). Dit werkt mogelijk ook zo RA. Vandaar dat het veranderen van deze piekergedachten een goede stap lijkt voor de psychologische behandeling van patiënten met RA en slaapproblemen.

[Cognitieve gedragstherapie \(CGT\)](#) is onder andere gericht op het veranderen van deze piekergedachten en besteedt daarnaast aandacht aan pijn en stressmanagement, self-efficacy (het geloof dat een persoon heeft in zijn eigen kunnen), ontspannings- en coping-strategieën (manieren van omgaan met vervelende gebeurtenissen). CGT heeft bij patiënten met RA een positieve invloed op pijn, lichamelijke gesteldheid en psychologische gesteldheid (Bourguignon et al., 2003). Toch is er in de wetenschappelijke literatuur weinig bekend over het effect van CGT op slaapproblemen bij RA, studies die zijn uitgevoerd zijn daarnaast erg gedateerd. De studie van Appelbaum en collega's vond dat patiënten na de behandeling minder vaak 's nachts wakker werden (Appelbaum et al., 1988). Twee andere studies vonden een positief effect op de subjectieve slaapkwaliteit (Achterberg et al., 1981; O'Leary et al., 1988).

Bij insomnie is CGT-I de eerste keus behandeling bij mensen met RA. Deze behandeling is voor het merendeel van de patiënten effectief is voor het verbeteren van de slaapkwaliteit (Lancel et al., 2021). Echter, over de inzet van CGT-I bij patiënten met RA is nog weinig bekend in de wetenschappelijke literatuur. Bij patiënten met osteoartritis en fibromyalgie zijn er veelbelovende effecten gevonden in onder andere de gerapporteerde slaapkwaliteit en pijn (Luyster et al., 2011). De behandeling met CGT-I zou dus ook gunstig kunnen zijn voor patiënten met RA, niet alleen voor de slaapkwaliteit, maar ook voor de pijn. Op het moment is er een klinische trial in uitvoer, waarmee de effectiviteit van CGT-I bij RA wordt onderzocht (Latocha et al., 2020). Mogelijk biedt deze studie en verdere replicaties in de toekomst meer duidelijkheid over de effectiviteit van psychologische interventies voor de behandeling van slaapproblemen bij patiënten met RA.

Psychologische behandeling met CGT lijkt voor nu dus de meest effectieve optie voor onder andere het verminderen van de piekergedachten die patiënten met RA en slaapproblemen vaak hebben. Mogelijk kunnen patiënten met RA in de toekomst ook baat hebben bij een behandeling met CGT-I. Voordat deze behandeling kan worden ingezet moet deze wel eerst herhaaldelijk effectief blijken uit onderzoek en dient een oplossing te worden gevonden voor het tekort aan psychologen die CGT-I kunnen geven, waardoor patiënten toegang kunnen hebben tot een effectieve behandeling.

3.5 Reumatoïde artritis, slaap en kwaliteit van leven: het belang van het vinden van een effectieve behandeling

Het vinden van een effectieve behandeling, medicamenteus of psychologisch, is belangrijk aangezien slaapproblemen een belangrijke rol spelen bij de kwaliteit van leven bij patiënten met RA (Sariyildiz et al., 2014). Slechte kwaliteit van slaap draagt bij aan de gevoelens van pijn, vermoeidheid, stemmingswisselingen, functioneel vermogen (de hoeveelheid dingen die je aankunt), allemaal belangrijke factoren die een rol spelen bij de kwaliteit van leven. De door patiënten met RA ervaren pijn in rust en de zwellingen van de gewrichten worden geassocieerd met slaapproblemen, en de duur van de stijfheid van de gewrichten in de ochtend is van invloed op de kwaliteit van slaap (Sariyildiz et al., 2014). Zowel de pijn die RA-patiënten ervaren heeft dus invloed op de kwaliteit van slaap, als dat de kwaliteit van slaap invloed heeft op de pijn die wordt ervaren. Daarnaast wordt de slaapkwaliteit negatief beïnvloed als de ziektesymptomen erg aanwezig zijn en wordt de kwaliteit beter op het moment dat de ontstekingen worden behandeld (Sariyildiz et al., 2014).

De vermoeidheid die RA-patiënten ervaren kan veroorzaakt worden door een onderbreking van de slaap. Radiologische schade (gewrichten met erosies en gewrichtsspleetversmalling) bij patiënten met RA wordt geassocieerd met veel symptomen van de ziekte, een lage kwaliteit van leven en mogelijk slaapproblemen (Sariyildiz et al., 2014). Daarnaast hebben apneu, zenuwtrekkingen in de benen tijdens het slapen (zoals bij RLS) en gevoelloosheid in de benen een negatieve invloed op de kwaliteit van leven (Purabdollah et al., 2015). Patiënten met RA hebben meer last van slaappapneu, met name tijdens een verergering van de symptomen van de ziekte (Purabdollah et al., 2015). Daarnaast kan slaappapneu leiden tot slaperigheid overdag (Stahl, 2021), wat weer kan leiden tot slaapproblemen in de nacht. Door al deze problemen aan te pakken, en daardoor de slaapconditie te verbeteren, verbetert ook de kwaliteit van leven.

Verder blijkt uit verschillende studies met patiëntgroepen met RA dat depressie een negatieve invloed heeft op de slaapkwaliteit (Sariyildiz et al., 2014). De pijn die RA-patiënten ervaren leidt tot slaapproblemen, en zowel pijn als slaapproblemen zijn weer geassocieerd met depressie (Sariyildiz et al., 2014). Ernstige pijn en ernstige slaapproblemen komen ook vaak samen voor met depressie bij patiënten met RA (Sariyildiz et al., 2014). Veel RA-patiënten ervaren problemen met dagelijks activiteiten, wat zorgt voor meer vermoeidheid gedurende de dag en onderbroken slaap in de nacht. Vervolgens kan ook deze vermoeidheid weer leiden tot meer problemen met dagelijkse activiteiten. Daarnaast kan het niet kunnen van deze dagelijkse

activiteiten weer leiden tot depressie en daardoor slaaponderbrekingen (Sariyildiz et al., 2014). Slaapstoornissen hebben dus direct en indirect een grote invloed op de kwaliteit van leven bij mensen met RA, waardoor het belangrijk is om deze te behandelen.

4. Conclusie

Reumatoïde artritis is een chronische gewrichtsaandoening waarbij het afweersysteem denkt dat lichaamseigen cellen indringers zijn. Veel voorkomende klachten zijn pijn, zwelling en (ochtend)stijfheid in de gewrichten. RA wordt vooral behandeld met behulp van medicatie. Naast de klachten die horen bij RA, hebben ook veel mensen met RA last van slaapproblemen. Insomnie, circadiaanse slaap-waakritme stoornissen, obstructief slaapapneusyndroom en restless leg syndrome komen het meest voor. Er zijn verschillende mechanismen die verklaren waarom sommige slaapstoornissen vaker voorkomen bij RA, zo ziet het circadiaans ritme er anders uit, wat een mogelijke verklaring kan zijn voor de gewrichtsproblemen in de ochtend. Helaas is over het mechanisme tussen RA en RLS en RA en OSAS nog veel onduidelijkheid, maar zijn er wel hypothesen waar nog meer onderzoek naar nodig is. De medicatie voor RA blijkt niet alleen goed zijn voor verlichting van de fysieke klachten, maar kan bij juiste toediening ook slaapklachten verlichten. BZP's, eszopiclone (voor insomnie) en melatonine (voor circadiaanse slaap-waakritme stoornissen) worden ook voorgeschreven voor slaapklachten bij mensen met RA. Onderzoek naar interactie tussen RA medicatie en slaapmedicatie moet nog uitgebreid worden. Ook kunnen psychologische behandelingen bij mensen met RA zorgen voor een vermindering van piekergedachten, wat vervolgens kan zorgen voor een betere slaapkwaliteit en mogelijk uiteindelijk minder pijn. Er dient nog meer onderzoek te worden gedaan naar de toepassing van psychologische behandelingen voor slaapproblemen bij RA. Door de belangrijke rol die slaapkwaliteit speelt in de kwaliteit van leven van mensen met RA, wordt het belang onderstreept van het vinden van een effectieve medicamenteuze of psychologische behandeling voor de slaapproblemen bij mensen met RA.

Deze WIKI is gemaakt door:

Irene den Boer

Julia den Ouden

Frederike Riemer

Jinte Smeijsters

Referenties

- Achterberg, J., McGraw, P., & Lawlis, G. F. (1981). Rheumatoid arthritis: A study of relaxation and temperature biofeedback training as an adjunctive therapy. *Biofeedback and Self-Regulation*, 6(2), 207–223. <https://doi.org/10.1007/bf00998870>
- Ancoli-Israel, S. (2006). The impact and prevalence of chronic insomnia and other sleep disturbances associated with chronic illness. *American Journal of Managed Care*, 12(8), S221. <https://europepmc.org/article/med/16686592>
- Appelbaum, K. A., Blanchard, E. B., Hickling, E. J., & Alfonso, M. (1988). Cognitive behavioral treatment of a veteran population with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Behavior Therapy*, 19(4), 489-502. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(88\)80019-4](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(88)80019-4)
- Azagra-Calero, E., Espinar-Escalona, E., Barrera-Mora, J., Llamas-Carreras, J., & Solano-Reina, E. (2012). Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e925–e929. <https://doi.org/10.4317/medoral.17706>
- Bayard M., Avonda, T., & Wadzinski, J. (2008). Restless Legs Syndrome. *American Family Physician*, 78(2), 235-240. <https://www.aafp.org/afp/2008/0715/p235.html>
- Budhiraja, P., Budhiraja, R., Goodwin, J. L., Allen, R. P., Newman, A. B., Koo, B. B., & Quan, S. F. (2012). Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 08(02), 119–124. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1756>
- Buenaver, L. F., Quartana, P. J., Grace, E. G., Sarlani, E., Simango, M., Edwards, R. R., Haythornthwaite, J. A., & Smith, M. T. (2012). Evidence for indirect effects of pain catastrophizing on clinical pain among myofascial temporomandibular disorder participants: the mediating role of sleep disturbance. *Pain*, 153(6), 1159-1166. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.023>
- Bourguignon, C., Labyak, S. E., & Taibi, D. (2003). Investigating sleep disturbances in adults with rheumatoid arthritis. *Holistic Nursing Practice*, 17(5), 241–249. <https://doi.org/10.1097/00004650-200309000-00005>
- Brown, R. L., & Robinson, P. R. (2004). Melanopsin--shedding light on the elusive circadian photopigment. *Chronobiology international*, 21(2), 189–204. <https://doi.org/10.1081/cbi-120037816>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal human sleep: an overview. *Principles and practice of sleep medicine*, 4(1), 13-23. <http://apsychoserver.psych.arizona.edu/~jjbareprints/psyc501a/readings/Carskadon%20Dement%202011.pdf>
- Crofford, L. J., Kalogeras, K. T., Mastorakos, G., Magiakou, M. A., Wells, J., Kanik, K. S., Gold,

- P. W., Chrousos, G. P., & Wilder, R. L. (1997). Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: Failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *82*, 1279–1283.
<https://doi.org/10.1210/jcem.82.4.3852>
- Cutolo, M. (2019). Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Joint bone spine*, *86*(3), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.003>
- Cutolo, M., Foppiani, L., & Minuto, F. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Journal of endocrinological investigation*, *25*(10), 19–23.
<https://europepmc.org/article/med/12508908>
- Cutolo, M., Straub, R. H., & Buttgerit, F. (2008). Circadian rhythms of nocturnal hormones in rheumatoid arthritis: translation from bench to bedside. *Annals of the rheumatic diseases*, *67*, 905–908. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.088955>
- Damen, Z., Kadir-Klevering, F., Keizer, D., Luiten, W. E., Van den Donk, M., Van 't Klooster, S., Van Walraven, A., Veldhoven, C. M. M., & Vossenbergh, P. C. T. J. (2021, November). *Pijn*. Nederlands Huisartsen Genootschap. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/pijn>
- Drossaers-Bakker, K. W., Hamburger, H. L., Bongartz, E. B., Dijkmans, B. A., & Van Soesbergen, R. M. (1998). Sleep apnoea caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *37*(8), 889–894. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.8.889>
- Einollahi, B., & Izadianmehr, N. (2014). Restless leg syndrome: a neglected diagnosis. *Nephro-Urology Monthly*, *6*(5), 1-6. <https://doi.org/10.5812/numonthly.22009>
- England, B. R., & Mikuls, T. R. (2021, 13 oktober). *Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis*. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis#:~:text=The%20annual%20incidence%20of%20RA,States%20or%20northern%20European%20populations.>
- Farmacotherapeutisch Kompas. (n.d.-a). *Gabapentine*.
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/gabapentine>
- Farmacotherapeutisch Kompas. (n.d.-b). *Geneesmiddelenoverzicht benzodiazepine agonisten*.
https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/benzodiazepine_agonisten

- Farmacotherapeutisch Kompas (n.d.-c). *Geneesmiddelenoverzicht corticosteroiden, systemisch*. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/corticosteroiden__systemisch
- Farmacotherapeutisch Kompas. (n.d.-d). *Geneesmiddelenoverzicht dopamine agonisten overige*. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/dopamine_agonisten__overige
- Farmacotherapeutisch Kompas (n.d.-e). *Geneesmiddelenoverzicht NSAID's, systemisch*. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/nsaid_systemisch
- Farmacotherapeutisch Kompas (n.d.-f). *Melatonine*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/melatonine>
- Farmacotherapeutisch Kompas (n.d.-g). *Modafinil*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/modafinil#sa-menstelling>
- Federatie Medisch Specialisten. (2018, 1 juni). *Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen*. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_-_obstructief_slaapapneu_osa.html
- Gorgels, W., Knuistingh Neven, A., Lucassen, P. L. B. J., Smelt, A., Damen-van Beek, Z., Bouma, M., Verduijn, M. M., & Van Venrooij, M. (2014, juli). *Slaapproblemen en slaapmiddelen*. Nederlands Huisartsen Genootschap. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/slaapproblemen-en-slaapmiddelen>
- Hardo, P. G., & Kennedy, T. D. (1991). Night sedation and arthritic pain. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 84(2), 73–75. <https://journals-sagepub-com.tilburguniversity.idm.oclc.org/doi/pdf/10.1177/014107689108400206>
- Janssens, H. J. E. M., Lopuhaä D. E., Schaafstra A., Shackleton D. P., Van der Helm-Van Mil A. H. M., Van der Spruit R., Van Peet P. G., Wiersma, T. J., & Woutersen-Koch, H. (2017). *Artritis*. Nederlands Huisartsen Genootschap. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/artritis>
- Gjevre, J. A., & Taylor-Gjevre, R. M. (2013). Restless legs syndrome as a comorbidity in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Diseases*, 2013, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2013/352782>
- Huang, W., Ramsey, K. M., Marcheava, B., & Bass, J. (2011). Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The Journal of clinical investigation*, 121(6), 2133–2141.

<https://doi.org/10.1172/JCI46043>

Lancel, M., van Veen, M., & Kamphuis, J. (2021). *Slaapstoornissen in de psychiatrie: diagnose en behandeling*. Bohn Stafleu van Loghum.

Latocha, K. M., Løppenthin, K. B., Østergaard, M., Jennum, P. J., Christensen, R., Hetland, M., Røgind, H, Lundbak, T. Midtgaard, J., & Esbensen, B. A. (2020). Cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with rheumatoid arthritis: protocol for the randomized, single-blinded, parallel-group Sleep-RA trial. *Trials*, 21(1), 1-17.

<https://doi-org.tilburguniversity.idm.oclc.org/10.1186/s13063-020-04282-6>

Luyster, F. S., Chasens, E. R., Wasko, M. C. M., & Dunbar-Jacob, J. (2011). Sleep quality and functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 7(1), 49–55. <https://doi.org/10.5664/jcsm.28041>

MacDonald, I. J., Huang, C. C., Liu, S. C., & Tang, C. H. (2020). Reconsidering the role of melatonin in rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2877. <https://doi.org/10.3390/ijms21082877>

MacDonald, S., Linton, S. J., & Jansson-Fröjmark, M. (2008). Avoidant safety behaviors and catastrophizing: Shared cognitive-behavioral processes and consequences in co-morbid pain and sleep disorders. *International Journal of Behavioral Medicine*, 15(3), 201–210. <https://doi.org/10.1080/10705500802222675>

Mathijssen, E. (n.d.). *Reumatoïde Artritis*. Bewegen zonder pijn.

https://www.bewegenzonderpijn.com/reumatoide-artritis/?v=2&gclid=CjwKCAjwuYWSBhByEiwAKd_n_jfrKXuv9n58NI_qVPHT8uvRTLBIH9P02r9wzDF33ELtVkir7euhRoCDQIQAvD_BwE

Medisch Spectrum Twente. (n.d.). *Reumatoïde artritis*.

<https://www.mst.nl/p/aandoeningen/reumatode-artritis/#:~:text=Algemene%20prognose&text=Meestal%20zijn%20er%20ups%20en,moeilijk%20onder%20controle%20t20 krijgen>

Mustafa, M., Bawazir, Y., Merdad, L., Wali, S., Attar, S., Fathaldin, O., Bahlas, S., Alhejaili, F., Aljohaney, A., Jan, A., & Jadu, F. (2019). Frequency of sleep disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Open access rheumatology: research and reviews*, 11, 163–171. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S201556>

Ohayon, M. M., O'Hara, R., & Vitiello, M. V. (2012). Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Medicine Reviews*, 16(4), 283–295.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.05.002>

O'Leary, A., Shoor, S., Lorig, K., & Holman, H. R. (1988). A cognitive-behavioral treatment for rheumatoid arthritis. *Health Psychology*, 7(6), 527–544.

<https://doi.org/10.1037/0278-6133.7.6.527>

- Pool, G., Heuvel, F., Ranchor, A. V., & Sanderman, R. (2020). *Handboek psychologische interventies bij somatische aandoeningen*. Koninklijke van Gorcum.
- Purabdollah, M., Lakdizaji, S., Rahmani, A., Hajalilu, M., & Ansarin, K. (2015). Relationship between sleep disorders, pain and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Caring Sciences*, 4(3), 233–241. <https://doi.org/10.15171/jcs.2015.024>
- ReumaNederland. (n.d.). *Reumatoïde artritis (RA)*. ReumaNederland.
<https://reumanederland.nl/reuma/vormen-van-reuma/reumatoide-artritis-ra>
- Reynolds, A. C., Marshall, N. S., Hill, C. L., & Adams, R. J. (2020). Systematic review of the efficacy of commonly prescribed pharmacological treatments for primary treatment of sleep disturbance in patients with diagnosed autoimmune disease. *Sleep medicine reviews*, 49, 101232. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101232>
- Rösner, S., Englbrecht, C., Wehrle, R., Hajak, G., & Soyka, M. (2018). Eszopiclone for insomnia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD010703.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010703.pub2>
- Roizenblatt, M., Rosa Neto, N., Tufik, S., & Roizenblatt, S. (2012). Pain-related diseases and sleep disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(9), 792–798.
<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500110>
- Roth, T., Price, J., M., Amato, D. A., Rubens, R. P., Roach, J., M., & Schnitzer, T. J. (2009). The effect of eszopiclone in patients with insomnia and coexisting rheumatoid arthritis: A pilot study. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 11(6), 292-301.
<https://doi.org/10.4088/PCC.08m00749bro>
- Sariyildiz, M. A., Batmaz, I., Bozkurt, M., Bez, Y., Cetincakmak, M. G., Yazmalar, L., Ulcar, D., & Celepkolu, T. (2014). Sleep quality in rheumatoid arthritis: Relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. *Journal of clinical medicine research*, 6(1), 44. <https://doi.org/10.4021/jocmr1648w>
- Scheiermann, C., Kunisaki, Y., & Frenette, P. S. (2013). Circadian control of the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 13, 190–198. <https://doi.org/10.1038/nri3386>
- Schett, G., & Gravallese, E. (2012). Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Rheumatology*, 8(11), 656–664.
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.153>
- Shen, T. C., Hang, L. W., Liang, S. J., Huang, C. C., Lin, C. L., Tu, C. Y., Hsia, T. C., Shih, C.

- M., Hsu, W. H., & Sung, F. C. (2016). Risk of obstructive sleep apnoea in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*, 6(11), e013151. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013151>
- Shiel W. C. (2021, 15 februari). *Rheumatoid Arthritis: Symptoms, Treatment, Diet, Stages, Causes & Diagnosis*. MedicineNet. https://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/article.htm
- Sierakowski, S., & Cutolo, M. (2011). Morning symptoms in rheumatoid arthritis: A defining characteristic and marker of active disease. *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement*, 125, 1–5. <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.566433>
- Sivertsen, B., Krokstad, S., Øverland, S., & Mykletun, A. (2009). The epidemiology of insomnia: Associations with physical and mental health.: The HUNT-2 study. *Journal of psychosomatic research*, 67(2), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.001>
- Sletten, T. L., Magee, M., Murray, J. M., Gordon, C. J., Lovato, N., Kennaway, D. J., Gwini, S. M., Bartlett, D. J., Lockley, S. W., Lack, L. C., Grunstein, R. R., & Rajaratnam, S. M. W. (2018). Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLOS Medicine*, 15(6), e1002587. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002587>
- Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* (5de editie). Cambridge University Press.
- Straub, R. H. (2011). Concepts of evolutionary medicine and energy regulation contribute to the etiology of systemic chronic inflammatory diseases. *Brain, behavior, and immunity*, 25, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.002>
- Sulli, A., Maestroni, G. J., Villaggio, B., Hertens, E., Craviotto, C., Pizzorni, C., Briata, M., Serio, B., & Cutolo, M. (2002). Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966, 276–283. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04227.x>
- Taylor-Gjevrev, R. M., Gjevrev, J. A., & Nair, B. V. (2014). Increased nocturnal periodic limb movements in rheumatoid arthritis patients meeting questionnaire diagnostic criteria for restless legs syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-378>
- Villarreal, L., Henao, S., Buitrago-Garcia, D., & Santos-Moreno, P. (2017). Epidemiological description of psychological, sexual and sleep disorders in patients with rheumatoid

arthritis and correlation between them and disease activity.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.5622>

Wali, S., Mustafa, M., Manzar, D., Bawazir, Y., Attar, S., Fathaldin, O., Bahlas, S., Alsolaimani, R., Alhejaili, F., & Abdelaziz, M. (2020). Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(2), 259–265.

<https://doi.org/10.5664/jcsm.8178>

Wasserman A. (2018). Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *American family physician*, 97(7), 455–462.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671563/>

Westhovens, R., Van der Elst, K., Matthys, A., Tran, M., & Gilloteau, I. (2014). Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 41(1), 31–40.

<https://doi.org/10.3899/jrheum.130430>

Ziadni, M. S., Sturgeon, J. A., & Darnall, B. D. (2018). The relationship between negative metacognitive thoughts, pain catastrophizing and adjustment to chronic pain. *European Journal of Pain*, 22(4), 756-762.

<https://doi-org.tilburguniversity.idm.oclc.org/10.1002/ejp.1160>