

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een zevental klinische studies naar het syndroom van Sjögren (SS) beschreven, waarin de nadruk ligt op de klinische bepaling van aanwezigheid, activiteit en progressie van de aandoening.

In hoofdstuk 1 wordt beschreven hoe de orale component van SS bij tweehonderd patiënten is onderzocht door een multidisciplinaire onderzoeksgroep, teneinde de diagnostiek naar SS te verbeteren en methoden te vinden om de effecten van geneesmiddelen te evalueren. Alle deelonderzoeken betreffen prospectief opgezette klinische studies waarin patiënten volgens de herziene Europese diagnostische criteria voor SS zijn gediagnostiseerd.

Hoofdstuk 2 voorziet in aanvullende informatie over SS en zijn orale component, als toelichting op in dit proefschrift behandelde onderwerpen. Relevante anatomie en fysiologie van de speekselklieren wordt beschreven ten behoeve van de diverse speekselklier onderzoeken die aan bod komen in de volgende hoofdstukken. Verder wordt een historisch overzicht gegeven over het syndroom, waarin oude naamgevingen worden toegelicht en verworven inzichten in het juiste perspectief worden geplaatst. Aansluitend worden huidige inzichten weergegeven over de immunopathologie in SS. Een samenvatting van bij SS voorkomende klachten en symptomen besluit het hoofdstuk.

In hoofdstuk 3 wordt ingegaan op de wijze waarop sialometrie en sialochemie optimaal kunnen bijdragen aan de diagnostiek naar SS.

De waarde van sialometrie en sialochemie als diagnostische technieken bij SS werd onderzocht (hoofdstuk 3.1) door van zowel de parotis als submandibularis/sublingualis (SM/SL) klieren speeksel secretiesnelheden en -samenstelling te bepalen bij honderd achtereenvolgende patiënten. Deze patiënten werden door diverse specialisten onder de klinische verdenking van SS verwezen. Patiënten mét SS verschilden duidelijk van de patiënten die negatief werden gediagnostiseerd, met een veel lagere secretie snelheid van SM/SL speeksel en een veranderde samenstelling van parotis en SM/SL speeksel. Ook werden diverse sialometrische profielen waargenomen, welke karakteristiek waren voor een vroege fase van SS, een voortgeschreden fase van SS of voor de bijwerking van medicatie. Geconcludeerd werd dat klierspecifieke sialometrie en sialochemie zeer bruikbare diagnostische instrumenten zijn waarmee in de algemene klinische praktijk het

syndroom op eenvoudige wijze kan worden onderscheiden van andere speekselklier aandoeningen.

Door het ontbreken van eenduidige referentiewaarden voor speeksel is het echter niet goed mogelijk om sialometrie en sialochemie te gebruiken bij het diagnostiseren van SS, tenzij er reeds grote veranderingen zijn opgetreden in de speekselsecretie of samenstelling. Om deze reden werden in een vervolgstudie (hoofdstuk 3.2) afkappunten geselecteerd van ROC-curves van klier-specifieke sialometrische en sialochemische variabelen, welke in het voorgaande onderzoek als potentieel bruikbaar naar voren kwamen voor het diagnostiseren van SS. Door de meest discriminerende speekselvariabelen te combineren, werden twee verschillende diagnostische modellen toegepast in een groep van 100 patiënten, en aansluitend geëvalueerd in een tweede groep van 20 patiënten. Bij het eerste diagnostische model werden variabelen gecombineerd door hun afkappunten toe te passen in criteria voor een positieve diagnose, in het tweede model door variabelen in een logistisch regressie model op te nemen dat de 'ware staat' van de patiënt voorspelt (SS of non-SS). Van beide modellen werden de testen, die de hoogste likelihood-ratio combineerden met het kleinste aantal niet te diagnostiseren patiënten, geselecteerd voor klinische toepassing. De meest nauwkeurige test behaalde een sensitiviteit van 85 procent en een specificiteit van 96 procent door gestimuleerde SM/SL secretiesnelheid te combineren met parotis chloride en natrium concentraties. De geselecteerde testen bleken even nauwkeurig in de tweede groep van 20 patiënten. Omdat de hier voorgestelde niet-invasieve technieken op eenvoudige wijze kunnen worden toegepast, geen bijzonder laboratorium vereisen anders dan voor routine bloedonderzoek, en uiterst betrouwbaar zijn, is het waarschijnlijk dat klier-specifieke sialometrie en sialochemie uiteindelijk andere, meer invasieve technieken, zullen vervangen bij het diagnosticeren van SS.

De geschatte hoge incidentie van SS en een keur van op SS gelijkende aandoeningen vragen om een eenvoudige screenende test die ook door huisartsen en tandartsen kan worden gebruikt (hoofdstuk 3.3). Op basis van een niet invasieve methode om de orale component van SS te bepalen is daarom een test-strip ontworpen, waarmee snel gescreend kan worden op SS met slechts een druppel speeksel. De veranderingen in de speekselsamenstelling die kenmerkend zijn voor SS (veranderde chloride, fosfaat en natrium concentraties), kunnen hiermee binnen enkele minuten zichtbaar worden gemaakt. Deze test heeft een sensitiviteit van 92 procent en een specificiteit van 62 procent of hoger, afhankelijk van het type speeksel dat voor de test wordt gebruikt. De vervaardiging en aansluitende klinische evaluatie van de test strip is thans onderwerp van studie. Adequate en vroege

verwijzing van patiënten, door correct gebruik van de test-strip, zal patiënten alsook clinici ten goede komen.

Orgaan schade, die ontstaat als direct gevolg van lokale auto-immuun ontsteking bij SS, kan theoretisch worden aangetoond door het meten van toegenomen orgaanspecifieke enzymen in het serum, als alternatief op de thans toegepaste technieken die verlies van orgaanfunctie of -architectuur aantonen. Deze theorie kan mogelijk klinisch worden toegepast op de speekselklieren, aangezien deze vrijwel altijd betrokken zijn bij SS en grote hoeveelheden amylase bevatten. Teneinde dit na te gaan werd de klinische waarde bepaald van de serum-amylase activiteit als diagnosticum voor SS (hoofdstuk 4). Bij een groep van 100 patiënten, verwezen voor diagnostiek onder de klinische verdenking van SS, werd de serum activiteit van speeksel (S) en pancreas (P) amylase iso-enzymen gemeten. Van de verwezen patiënten hadden SS patiënten significant hogere waarden voor S- en totaal (P en S) amylase activiteit in serum, vergeleken met patiënten die negatief werden gediagnostiseerd. Het optimale afkappunt van S-amylase voor het aantonen van SS, bepaald met behulp van een ROC-curve, had een specificiteit van 89%, maar slechts een beperkte sensitiviteit van 35%. Uit verdere data analyse bleek dat de beperkte sensitiviteit wordt verklaard door een bifasisch verloop in tijd van serum S-amylase activiteit bij de SS patiënten. Ook bleek uit de analyse dat de S-amylase activiteit in serum significant correleert met chloride en natrium concentraties in speeksel, welke beide gerelateerd zijn aan ontstekingsactiviteit in de speekselklieren. Deze prospectieve klinische studie toont dat S-amylase activiteit slechts beperkte diagnostische waarde heeft voor SS, doordat de klier-specifieke enzymen alleen initieel stijging vertonen in serum. Mogelijk heeft S-amylase meer waarde als parameter voor ziekte monitoring.

In hoofdstuk 5 wordt de waarde van sialografie onderzocht als diagnosticum bij SS. Sialografie wordt regelmatig gebruikt om SS te diagnostiseren, hoewel een vermeend invasief karakter van deze röntgencontrast techniek veelal als nadeel wordt beschouwd. Het doel van de studie in hoofdstuk 5.1 was het evalueren van de invasiviteit van sialografie, bij gebruik van een contrast vloeistof op oliebasis. Bij 24 aansluitende sialografie procedures werd de morbiditeit en de mate van acceptatie door de patiënten gemeten door middel van gestandaardiseerde vragenlijsten en protocollair fysisch onderzoek tijdens de procedure. Er was een hoge mate van acceptatie door de patiënten van de procedure en de morbiditeit was zeer gering. Technische complicaties, zoals overvulling of een fausse route, werden niet op de sialogrammen gezien. Gemiddeld werd 0,74 ml contrast

vloeistof ingebracht met een snelheid van 0,01 ml/s, waarbij de hele procedure gemiddeld minder dan 12 minuten duurde. Uit deze studie blijkt dat parotis sialografie minder invasief is dan vaak wordt verondersteld, gezien de zeer geringe morbiditeit en de hoge mate van acceptatie door de patiënten.

Ondanks de komst van diverse nieuwe radiologische technieken, heeft sialografie na vele jaren zijn positie behouden als voorkeurstechiek om de speekselklier betrokkenheid bij SS te visualiseren. In hoofdstuk 5.2 wordt de klinische en diagnostische waarde van sialografie ten aanzien van SS onderzocht. Honderd geanonimiseerde sialogrammen werden door 2 geoefende- en 2 expert beoordelaars individueel beoordeeld. De sialogrammen waren afkomstig van een groep van honderd achtereenvolgende patiënten, die door diverse specialisten onder de klinische verdenking van SS werden verwezen. De geoefende beoordelaars behaalden een sensitiviteit van 95 procent en specificiteit van 33 procent, terwijl de expert beoordelaars een sensitiviteit van 87 procent en een specificiteit van 84 procent behaalden. Er was slechts redelijke overeenstemming tussen de geoefende- en expert- beoordelaars, doch goede overeenstemming tussen beide expert beoordelaars, berekend met Cohen's kappa. De vier verschillende sialografische stadia, te weten punctaat, globulair, cavitair en destructief, vertoonden een zwakke doch significante correlatie met de duur van monddroogheid (gerelateerde) klachten. Deze studie toont op markante wijze dat bij sialografie de diagnostische waarde voor SS in hoge mate wordt bepaald door de vaardigheden van de beoordelaar. Dit betekent dat sialografie specifieke expertise vereist en beperkt algemeen toepasbaar is. Desondanks heeft sialografie, gezien zijn potentieel hoge sensitiviteit en specificiteit bij het diagnostiseren en zijn mogelijke toepassing bij het stadiëren van SS, specifieke waarde bij het evalueren van het syndroom.

Dysfunctie van exocriene klieren bij SS manifesteert zich klinisch voornamelijk in de traan- en speekselklieren. Er is echter nog weinig bekend over de relatie tussen de traan- en speekselklier betrokkenheid bij SS (hoofdstuk 6). Het doel van deze studie was het meten van de diagnostische waarde voor SS van diverse traantesten, en het bepalen hoe deze testen relateren aan de gebruikelijke bloed- en speeksel onderzoeken, zoals toegepast in de herziene Europese criteria. Bij patiënten met een klinische verdenking op SS werden de traanfilm stabiliteit (break-up time of BUT), de traan lactoferrine concentratie en, een mogelijk nieuwe test, de traan mucus score als testen geëvalueerd naast de routine traantesten, te weten de Bengaal's rood score en de Schirmer test. Tachtig achtereenvolgende patiënten werden in de studie geïnccludeerd, onderverdeeld in primaire SS (pSS), secundaire

SS (sSS) en negatief voor SS (non-SS). Er werd een overeenkomende verandering van traan- en speeksel kwaliteit en secretiesnelheid gezien in zowel pSS als sSS patiënten. Ook werd een duidelijke correlatie gezien tussen de Bengaal's rood score en de mate van afwijkingen bij sialografie. In het bloed correleerde hyperglobulinemie en aanwezigheid van SS-B antistoffen significant bij SS patiënten met een hoge Bengaal's rood score in de ogen. Verder was de Bengaal's rood score bij SS patiënten significant hoger naarmate de klachten van oogdroogheid langer bestonden en naarmate de oogdroogheid ernstiger was, zoals gemeten met de Schirmer test. De BUT en de mucus score presteerden beide matig als diagnostische traantest voor SS. Op basis van de waargenomen overeenkomst tussen de oogheeskundige en orale component, concluderen wij dat, *theoretisch*, een positieve evaluatie van één component, in aanvulling op positieve serologie of histopathologie voor SS, zou kunnen volstaan om de diagnose voor *klinische doeleinden* te stellen. Verder concluderen wij dat hyperglobulinemie en met name positieve SS-B serologie bij SS patiënten vraagt om nauwgezette oogheeskundige controle, aangezien deze bloedbevindingen lijken te relateren aan ernstigere oogschade. Van alle traantesten blijft de Bengaal's rood score de test van voorkeur gezien zijn hoge specificiteit voor SS. Deze test lijkt tevens geschikt voor het monitoren van progressie van SS, aangezien de scores relateren aan de duur van de klachten en aan de mate van traanklier dysfunctie.

In hoofdstuk 7 worden twee patiënten beschreven met ongebruikelijke ziekte manifestaties, die beiden het belang van nauwgezette diagnostiek bij SS benadrukken.

Een patiënt met primaire sialoangiectasie, die aanvankelijk ten onrechte werd gediagnostiseerd als SS, wordt in hoofdstuk 7.1 beschreven. Andere ziekten, waaronder HIV-infectie, arthritis psoriatica en acute parotitis kunnen sialografisch speekselklier afwijkingen veroorzaken die identiek zijn aan de afwijkingen bij SS. Daarom kan niet worden volstaan met het alleen verrichten van sialografie, maar moet bij sterke verdenking op SS deze techniek worden gecombineerd met andere onderzoeken van de speekselklieren.

In hoofdstuk 7.2 wordt een 32-jarige patiënte beschreven, die zich presenteerde met sarcoïdose en SS. De diagnose van beide ziekten was gebaseerd op huidige internationaal geaccepteerde criteria. Tevens waren in speekselklier biopten histopathologische kenmerken van beide ziekten aanwezig. Omdat sarcoïdose in de diverse internationale diagnostische criteria voor SS thans als een exclusie criterium wordt beschouwd, stellen wij voor deze criteria te heroverwegen ten aanzien van de exclusie van sarcoïdose.

In hoofdstuk 8 worden algemene conclusies uit de diverse deelonderzoeken gecombineerd en in een breder perspectief geplaatst. Het diagnostisch onderzoek naar SS kan worden verbeterd door modificatie van huidige diagnostische technieken, door in de eerste lijn al te testen met speeksel- of traan strips (speekselstrips nog niet beschikbaar), en mogelijk in de nabije toekomst door de diagnostiek terug te brengen tot één component, zodra rechtvaardiging hiervan is bevestigd. Nadat de diagnose is vastgesteld lijkt het dat SS kan worden onderverdeeld in verschillende opeenvolgende stadia van ziekteprogressie op basis van het sialografische stadium en/of de Bengaal's rood score, met een bijbehorende mate van mond- en oogdroogheid, respectievelijk. Dergelijke opeenvolgende stadia kunnen worden geformuleerd als een vroeg stadium (<1jaar), een tussen stadium (1-4 jaar), en een voortgeschreden stadium (>4 jaar). Verder lijkt het mogelijk de ziekte activiteit te bepalen aan de hand van iso-amylase activiteit in het bloed. Mogelijk heeft het zelfs prognostische waarde ten aanzien van de snelheid waarmee de exocriene klieren hun secretoire functie verliezen. Het is wel noodzakelijk dat alle retrospectief verkregen inzichten over ziekte progressie worden bevestigd, dat reversibele ziekteprocessen (ziekte activiteit) worden onderscheiden van irreversibele ziekteprocessen (ziekte progressie), en dat de verschillende ziekte stadia verder worden gedefinieerd met behulp van prospectief longitudinaal onderzoek. Als uiteindelijk overeenstemming kan worden bereikt over gevalideerde markers van ziekte activiteit en -progressie, zouden deze markers belangrijke hulpmiddelen worden bij het monitoren van de ziekte alsook bij klinische trials.

Vervolgstudies in onze kliniek bestaan uit een histopathologie- en morbiditeit studie van speekselklier bipten, een prospectieve longitudinale studie naar klinisch ziektebeloop en gerandomiseerde klinische trials met nieuwe therapeutische middelen bij SS patiënten.