

Diplomarbeit

Primäres Sjögren Syndrom - eine longitudinale Analyse

eingereicht von

Esther Kim Tuffour

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Martin Helmut Stradner

Drⁱⁿ scient.med. Angelika Lackner, BSc. MSc.

Graz, 12.03.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 12.03.2024

Esther Kim Tuffour eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinen Betreuer*innen bedanken, die mich durch ihr Feedback und ihre Ratschläge auf den richtigen Weg gebracht und zur Verbesserung dieser Arbeit beigetragen haben.

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Martin Helmut Stradner hat mich durch unsere ausführliche Diskussion während der Fertigstellung besonders motiviert und durch seine Denkanstöße inspiriert.

Drⁱⁿ scient.med. Angelika Lackner, BSc. MSc. konnte mich besonders durch ihr ständiges Feedback bei der Umsetzung unterstützen. Darüber hinaus bilden ihre Forschungsarbeiten die Grundlage für diese Arbeit. Ich bin dankbar für ihr Fachwissen und ihre Zeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Freundinnen Anna und Claudia, mit denen ich den Schreibprozess teilen durfte. Wir konnten uns gegenseitig motivieren, austauschen und füreinander da sein. Auch unseren guten Freund Corax möchte ich an dieser Stelle erwähnen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während des gesamten Studiums nicht im Stich gelassen hat und mich auch auf diesem letzten Schritt zum Studienabschluss mit aufbauenden Worten und ihrer Liebe aus der Ferne begleitet hat. Besondere Erwähnung verdient Wilhelm und die Zeit, die er für das Korrekturlesen investiert hat.

Eure Unterstützung war und ist ein wichtiger Bestandteil, um meine Ziele zu erreichen.

Zusammenfassung in Deutsch (maximal 5000 Zeichen)

Einleitung: Das Primäre Sjögren Syndrom ist eine heterogene Autoimmunerkrankung, vor allem charakterisiert durch Augen- und Mundtrockenheit, Fatigue und Gelenkschmerzen. Hinzu kommen die hohe psychosoziale Belastung und der Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen (HRQL). Der “Primary Sjögren’s Syndrome Quality of Life (PSS-QoL)” Fragebogen ermöglicht die Erhebung der HRQL mit einem ganzheitlichen Ansatz.

Methoden: Der PSS-QoL von PSS-Patient*innen (n = 104), klinische und laborchemische Parameter aus dem PSS-Register der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz, wurden über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren ausgewertet und dargestellt. Weitere Fragebögen und Indices zur Erhebung der Krankheitsaktivität (ESSDAI, ESSPRI, Xerostomia Inventory, Sicca-Score, OSDI) werden betrachtet. Diese Arbeit befasst sich mit der statistischen Auswertung und longitudinalen Vergleichsanalyse der erhobenen Daten.

Ergebnisse: Im Zeitraum von bis zu vier Jahren konnte in dieser Arbeit keine signifikante Veränderung der Lebensqualität der Patient*innen beobachtet werden ($p > 0,05$). Der PSS-QoL Gesamtscore liegt im Mittel bei 33 Punkten. Einzig der PSS-QoL_Trockenheit nimmt im Verlauf signifikant ab ($V0M = 9,6 (\pm 4)$ vs. $V36M = 6 [0 - 23]$; $p < 0,001$). Patient*innen mit einem Late-Onset (≥ 65 Jahre) haben höhere PSS-QoL Werte. Die immunologische Aktivität ist bei Patient*innen mit Early-Onset höher (≤ 35 Jahre: RF IgA = 500 [1 - 500], IgG = 19,76 (± 6) vs. Late-onset: RF IgA 1 [1 - 102], IgG 12,25 [7 - 37]; $p < 0,05$). Das Alter zu Beginn der Betrachtung zeigt ähnliche Ergebnisse (Alter ≤ 50 Jahre: PSS-QoL_Gesamt = 18,5 [6 - 61]; RF IgA = 500 [1 - 500] vs. Alter ≥ 70 Jahre: PSS-QoL_Gesamt = 34 [12 - 72]; RF IgA = 11 [1 - 500]; $p < 0,05$). Die Krankheitsdauer von 5 - 10 Jahren zeigt im Vergleich die niedrigsten Werte für den ESSDAI und IgG. Für Patient*innen, die symptomatisch mit Pilocarpin therapiert werden, zeigen sich höhere PSS-QoL Scores (39,8 [9 - 72] vs. 28 [6 - 69]; $p = 0,018$). Der PSS-QoL korreliert direkt mit Onset, Symptombdauer und Alter und indirekt mit IgG.

Diskussion: Die HRQoL der Patient*innen bleibt konstant. Eine zu kurzer Beobachtungszeitraum, eine zu kleine Stichprobengröße und eine derzeit nur unspezifische Therapie könnten Ursache dafür sein. Der Krankheits-Onset hat sich als relevant herausgestellt. Insbesondere die hohe immunologische Aktivität beim Early-Onset gibt Anlass zu weiteren Diskussionen. Die PSS-Diagnose ist für die Erhaltung der HRQoL von entscheidender Bedeutung und erfordert eine Sensibilisierung in der Ärzt*innen in der

Erstversorgung. Das Selbstbewusstsein der Patient*innen mit ihrer Erkrankung wird durch den PSS-QoL gefordert und trägt zur Verbesserung der HRQoL bei. Der PSS-QoL zeigt Potenzial in Studien als Outcome und als Therapieziel Verwendung zu finden. Weitere Analysen und Forschung machen Hoffnung auf eine Optimierung des Managements zur Verbesserung der HRQoL.

Abstract in English (maximal 5000 Zeichen)

Introduction: Primary Sjögren's syndrome is a heterogeneous autoimmune disease primarily characterized by dry eyes and mouth, fatigue, and joint pain. In addition, there is the high psychosocial burden and a high impact on the patient's quality of life (HRQL). The "Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life (PSS-QoL)" questionnaire enables the assessment of HRQL with a holistic approach.

Methods: The PSS-QoL of PSS patients (n = 104), clinical and laboratory chemical parameters from the PSS register of the rheumatological outpatient clinic Medical University Graz, were evaluated and presented over a period of four years. Other questionnaires and indices for assessing disease activity (ESSDAI, ESSPRI, XI, Sicca-Score, OSDI) were also analysed. This thesis deals with the statistical evaluation and longitudinal comparative analysis of the collected data.

Results: Over a period of four years no significant change in the patients' quality of life was observed in this study ($p > 0.05$). The PSS-QoL total score average was 33 points. Only the PSS-QoL_Dryness decreased significantly over the course (V0M = 9.6 (± 4) vs. V36M = 6 [0 - 23], $p < 0.001$). Patients with a late-onset (≥ 65 years) had higher PSS-QoL scores. Immunological activity was higher in patients with early-onset (≤ 35 years: RF IgA = 500 [1 - 500], IgG = 19.76 (± 6) vs. late-onset: RF IgA 1 [1 - 102], IgG 12.25 [7 - 37]; $p < 0,05$). The age at inclusion showed similar results (age ≤ 50 years: PSS-QoL_Total = 18.5 [6 - 61], RFIgA = 500 [1 - 500] vs. age ≥ 70 years: PSS-QoL_Total = 34 [12 - 72], RFIgA = 11 [1 - 500], $p < 0,05$). In comparison, the disease duration of 5 - 10 years showed the lowest values for ESSDAI and IgG. Patients treated symptomatically with pilocarpine showed higher PSS-QoL scores (39,8 [9 - 72] vs. 28 [6 - 69]; $p = 0,018$). The PSS-QoL correlated directly with onset, symptom duration and age and indirectly with IgG.

Discussion: Patients' HRQoL remains at a constant level. This could be due to the observation period being too short, the sample size being too small and the treatment currently only being non-specific. The disease onset was found to be relevant and especially the higher immunological activity at early-onset gives room for further discussion. The PSS diagnosis is crucial to maintaining quality of life and requires awareness in primary care. Patients' self-awareness is challenged by the PSS-QoL. This itself contributes to improving their HRQoL. The PSS-QoL shows potential to work as an outcome in studies as well as to evaluate therapeutic success. Further analyses and research give hope in having a better management of PSS and to improve patients' HRQoL.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

In den folgenden Veröffentlichungen zum PSS-QoL wurden die Patient*innen-Daten des PSS-Registers der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz verwendet:

Lackner A, Sanz A, Zenz S, Hermann J, Thiel J, Stradner M (2022) AB0472 DEFINING AN ACCEPTABLE STATE OF QUALITY OF LIFE IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME. *Ann Rheum Dis* 81:1363.1-1363

Lackner A, Bosch P, Zenz S, Horwath-Winter J, Rabensteiner DF, Hermann J, Graninger W, Stradner MH (2021) Go Ask Your Patients! PSS-QoL Reported Perception of Dryness Correlates With Lacrimal and Salivary Flow in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med* 8:660580

Lackner A, Stradner MH, Hermann J, Unger J, Stamm T, Graninger WB, Dejaco C (2018) Assessing health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome—The PSS-QoL. *Semin Arthritis Rheum* 48:105–110

Sanz, A (2021) Exploring primary Sjögren's Syndrome: A prospective cohort study on quality of life. Diplomarbeit, Medizinische Universität Graz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Epidemiologie	5
1.2 Pathogenese	5
1.3 Klinische Erscheinungsformen	7
1.4 Diagnostik und Klassifikation	9
1.4.1 Objektive Messung der Sicca Symptomatik.....	10
1.4.2 Serologie.....	11
1.4.3 Biopsie der Speicheldrüsen	12
1.5 Krankheitsaktivität.....	12
1.5.1 Entwicklung des Index	12
1.5.2 ESSDAI	13
1.6 Immunologische Aktivität	14
1.7 Erfassung der Trockenheit	14
1.7.1 OSDI.....	14
1.7.2 Xerostomia Inventory (XI)	15
1.7.3 Sicca Score	15
1.7.4 ESSPRI.....	15
1.8 Lebensqualität.....	16
1.8.1 Patient*innensicht.....	16
1.8.2 PSS-QoL.....	16
1.9 Prognose.....	17
1.9.1 Komorbiditäten.....	18
1.9.2 Assoziierte Erkrankungen.....	18
1.10 Therapie	19
1.10.1 Biologika	20
1.10.2 Biomarker	21
1.11 Ziele und Forschungsfragen.....	21
2 Patient*innen und Methoden	22

2.1	Patient*innen	22
2.1.1	Klinische Parameter.....	22
2.1.2	Fragebögen	24
2.2	Methoden	25
2.2.1	Statistische Analyse.....	25
2.2.2	Longitudinale Analyse.....	26
2.2.3	PSS-QoL Change.....	26
2.2.4	Besondere Umstände	27
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	28
3.1	PSS-QoL	30
3.1.1	PSS-QoL Change.....	34
3.1.2	AQLS.....	35
3.1.3	Besondere Umstände	36
3.2	ESSPRI	37
3.3	Krankheitsaktivität.....	37
3.3.1	ESSDAI	37
3.4	Subgruppen Analyse	39
3.4.1	Onset.....	39
3.4.2	Alter.....	41
3.4.3	Krankheitsdauer.....	42
3.4.4	Symptomdauer.....	43
3.5	Immunologische Aktivität	43
3.6	Medikation.....	46
3.7	Korrelationsanalyse	47
4	Diskussion	48
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen.....	48
4.1.1	PSS-QoL.....	48
4.1.2	Subgruppen.....	50
4.1.3	Medikation.....	52
4.1.4	Immunologische Aktivität und Krankheitsaktivität	52
4.2	Limitationen.....	53
4.3	Zukunftsaussichten	54
4.3.1	Implikationen für Theorie und Praxis.....	54
4.3.2	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	55

Literaturverzeichnis	56
----------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

ACR.....	American College of Rheumatology
AECG	American-European Consensus Group
AIDS.....	Acquired immune deficiency syndrome
ANA	Antinukleäre Antikörper
AQLS.....	Acceptable QoL State
BAFF	B cell Activating Factor
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
DAS28	Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis 28
DDF	Dryness Dominant with Fatigue
DMARDs.....	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EBV	Epstein-Barr Virus
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
ESSPRI.....	EULAR Sjögren`s Syndrome Patient-Reported Index
EULAR.....	European League Against Rheumatism
FLC.....	Free Light Chain
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HRQoL	Health Related Quality of Life
HSB	High Symptom Burden
LSB.....	Low Symptom Burden
MALT.....	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MCII	Minimal Clinically Important Improvement
MDC	Minimally Detectable Change
MGUS.....	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OSDI.....	Ocular Surface Disease Index
OSS.....	Ocular Staining Score
PDF.....	Pain Dominant with Fatigue

PhGA	Physician Global Assessment Scale
Pkt.....	Punkte
PNS.....	Peripheres Nervensystem
PROFAD	Profile of Fatigue and Discomfort
PROs.....	Patient Related Outcomes
PSS	Primäres Sjögren Syndrom
PSS-QoL.....	Primary Sjögren´s Syndrome Quality of Life Questionnaire
RA.....	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RF-IgM.....	Rheumafaktor IgM
RR.....	Relatives Risiko
SARS	Schweres akutes Atemwegssyndrom
SCAI.....	Sjögren´s Systemic Clinical Activity Index
SEM.....	Standard Error of Measurement
SjS.....	Sjögren Syndrom
SLE.....	Systemischer Lupus Erythematodes
SSDAI.....	Sjögren´s Syndrome Activity Index
USF.....	Unstimulierter Gesamtspeichelfluss
VAS	Visual Analog Scale
XI.....	Xerostomia Inventory
ZNS.....	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 PSS-QoL: Physische Dimension	31
Abbildung 2 PSS-QoL_Gesamt	32
Abbildung 3 PSS-QoL_Physisch	32
Abbildung 4 PSS-QoL_Psychosozial	33
Abbildung 5 PSS-QoL_Trockenheit	33
Abbildung 6 PSS-QoL: Jahreszeiten	36
Abbildung 7 ESSDAI Domänen	38
Abbildung 8 ESSDAI_Gesamt	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikationskriterien	10
Tabelle 2 Demographische Daten Kohorte bei Einschluss (V0M)	28
Tabelle 3 Werte im Verlauf: nach einem (V12M), zwei (V24M) und drei (V36M) Jahren	29
Tabelle 4 PSS-QoL Change: Verteilung	34
Tabelle 5 PSS-QoL Change: signifikante Variablen	35
Tabelle 6 Vergleich: AQLS	35
Tabelle 7 Subgruppenanalyse: Onset	40
Tabelle 8 Subgruppenanalyse: Alter	42
Tabelle 9 Subgruppenanalyse: Krankheitsdauer	42
Tabelle 10 Vergleich: Rheumafaktor IgA	43
Tabelle 11 Vergleich: Immunglobulin G	44
Tabelle 12 Vergleich: Rheumafaktor IgM	45
Tabelle 13 Vergleich: FLC-Kappa	45
Tabelle 14 Vergleich : FLC-Lambda	45
Tabelle 15 Vergleich: Pilocarpin	46
Tabelle 16 Korrelationsanalyse	47

1 Einleitung

Das Primäre Sjögren Syndrom (PSS) wurde 1933 das erste Mal von Henrik Sjögren (1899 – 1986) als Keratokonjunktivitis Sicca beschrieben [1]. Beim Sjögren Syndrom (SjS) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, eine Kollagenose, die unter anderem das Gewebe exokriner Drüsen betrifft. Die Erkrankung ist vor allem durch Augen- und Mundtrockenheit (Xerophthalmie und Xerostomie), Ermüdung (Fatigue) und Gelenkschmerzen (Arthralgie) charakterisiert. Viele andere Organe können potenziell von entzündlichen Veränderungen betroffen sein. Die Gelenke und die Haut sind neben den Drüsen am häufigsten mitbetroffen [2]. Durch eine chronische B-Zell Aktivierung besteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko an einem B-Zell-Lymphom zu erkranken [3]. Vom sekundären Sjögren Syndrom spricht man dann, wenn die Patient*innen primär mit einer anderen systemischen Autoimmunerkrankung oder Kollagenose diagnostiziert wurden: z.B. rheumatoide Arthritis (RA), Sklerodermie, Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) [4].

1.1 Epidemiologie

Wegen der Heterogenität der Erkrankung sind unterschiedliche Klassifikationskriterien für das Sjögren Syndrom entstanden. Abhängig von diesen Kriterien variieren die Schätzungen der Inzidenz und Prävalenz sehr stark [5]. Frauen im mittleren Alter sind im Verhältnis zu Männern am häufigsten betroffen. Auch hier variiert das Verhältnis von Frauen zu Männern in verschiedenen Studien von 20:1 bis 9:1 [2, 6].

Nach den Kriterien der American-European Consensus Group (AECG) wird die Prävalenz in der europäischen Bevölkerung im Erwachsenenalter auf circa 0,2 % geschätzt. Die Inzidenz liegt etwa bei 4/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Infolge der späten Diagnose des PSS gibt es eine hohe Dunkelziffer bei der Zahl der Neuerkrankungen [7].

1.2 Pathogenese

Die Ätiologie des SjS ist noch nicht in vollem Umfang verstanden. Bei der Entstehung der Erkrankung kommt es zu einer Dysregulation des Immunsystems. Möglicherweise haben infektiöse Umweltfaktoren einen Einfluss [4]. Insbesondere eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) kann durch die Schädigung der epithelialen Drüsenzellen zur Entstehung des PSS beitragen [8, 9].

Genetik und Epigenetik sollen bei der Entwicklung ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen [4]. Das relative Risiko (RR) für Verwandte ersten Grades an dem Sjögren Syndrom

oder einer anderen Autoimmunerkrankung zu erkranken ist jedenfalls erhöht. Bei Geschwistern von Patient*innen betrug das RR 18,99 (95 % Konfidenzintervall [95 % KI] 9,76 - 36,93), bei Nachkommen 11,31 (95 % KI 8,34 - 15,33) und bei Eltern 12,46 (95 % KI 9,34 - 16,62) [10].

Vor allem die B-Zellen, als Teil des adaptiven Immunsystems, sind von besonderer Bedeutung. Die B-Zellen werden durch das angeborene Immunsystem aktiviert und sind verantwortlich für die autoimmune Reaktion. Die Betrachtung des Zytokins, B cell activating factor (BAFF), gibt einen Hinweis auf die Verbindung zwischen angeborenem und adaptivem System. Es wurde festgestellt, dass bei PSS-Patient*innen das Niveau der BAFF mRNA in Monozyten erhöht ist. Dies geht mit einer erhöhten Krankheitsaktivität und dem erhöhten Risiko an einem B-Zell-Lymphom zu erkranken, wie dem Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) – Lymphom, einher. Die chronische Stimulation der B-Zellen erklärt auch die bei den Betroffenen oft hohen IgA und/oder IgG Werte [11]. Die Auseinandersetzung mit dem B-Zell System gibt Aufschluss über die Entstehung und Früherkennung des Lymphoms und bietet derzeit mögliche Ansätze in der Entwicklung spezifischer Therapien [4, 11, 12].

T-Zellen tragen ebenfalls zur Entwicklung und Progression des PSS bei. Insbesondere CD4+ T-Zellen, T-Helferzellen, (regulatorische T-Zellen, Th1, Th17) und deren Zytokine stehen im Zentrum der Diskussion, da diese in den Speicheldrüsen vermehrt vorhanden sind und ausgeschüttet werden [4, 11]. Die Anwesenheit antinukleärer Antikörper ist ein Hauptmerkmal der Erkrankung. Anti-Ro/SSA und Anti-La/SSB wurden das erste Mal bei SjS-Patient*innen beschrieben. Es wurde gesehen, dass diese mit den Antigenen im Speichel- und in der Tränenflüssigkeit reagieren. Das Ro-Antigen besteht aus den zwei Ro Proteinen 52 und 60 kDa [12, 13].

In Biopsien der labialen Speicheldrüse sind T- und B-Lymphozyten die dominierenden Zellpopulationen in den fokalen Infiltraten. Bestimmte Untergruppen von Lymphozyten werden derzeit untersucht. Unterschiedliche Lymphozyten könnten in verschiedenen Krankheitsphasen einen Einfluss darauf haben, wie das PSS entsteht oder weiter fortschreitet. Die fokale Inflammation geht häufig mit der Zerstörung und Fragmentierung des Drüsengewebes, einer Hyperplasie der Azinuszellen und einer Erweiterung der Ausführungsgänge einher. Durch Umbauprozesse finden sich anstelle der Azinuszellen Fettgewebe oder fibrotisches Gewebe [1, 14].

Es wurde keine direkte pathogene Rolle für Anti-Ro/SSA Autoantikörper beschrieben [12]. In den meisten Fällen jedoch besteht ein Zusammenhang zwischen Anti-Ro/SSA, Anti-

La/SSB und einer veränderten Funktion der exokrinen Drüsen. Infolgedessen es zu intermittierenden Schwellungen der Ohrspeicheldrüsen kommt und die Speicheldrüsen von einer großen Anzahl an Lymphozyten infiltriert werden. Die veränderte Funktion der Drüsen erklärt die Symptome von Mundtrockenheit und trockenen Augen.

1.3 Klinische Erscheinungsformen

Die meisten Patient*innen präsentieren sich mit Sicca Symptomen (98 %). Die Xerophthalmie oder Keratokonjunktivitis Sicca äußert sich zum Beispiel durch ein Fremdkörper- oder Sandkorngefühl, ein Brennen in den Augen und/oder erhöhte Lichtempfindlichkeit. Xerostomie führt zu Schwierigkeiten beim Sprechen, Essen und Schlucken. Auch dentale Probleme können entstehen. Es hat sich gezeigt, dass Betroffene ein zweifach erhöhtes Risiko für dentalen Karies und frühzeitigen Zahnverlust haben.

Die Sicca Symptomatik kann noch weitere exokrine Organe betreffen. Das PSS kann sich dann auch als trockener Husten, die sogenannte Tracheobronchitis sicca, präsentieren. Eine erhöhte Infektanfälligkeit wird bei Trockenheit im Nasopharynx gesehen. Bei Frauen, bei denen die vaginale Schleimhaut oder der Genitaltrakt betroffen ist, kann eine Dyspareunie oder ein Pruritus auftreten [15]. Eine weitere häufige Manifestation ist die dauerhafte oder periodische Schwellung der Speicheldrüsen. Bei etwa 34 % der Untersuchten wurde von einer meist beidseitig vergrößerten Ohrspeicheldrüse berichtet [16].

Arthralgien und non-erosive Polyarthritiden sind die häufigsten extraglandulären Symptome und treten in circa 50 % der Fälle auf. Hautveränderungen können hinweisend für Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefäße sein. Eine interstitielle Lungenerkrankung kann durch die chronisch-entzündlichen Prozesse des PSS entstehen. In 10 - 25 % der Fälle treten in einem späteren Stadium der Erkrankung auch neuropathische Symptome auf, was eine Schädigung des peripheren Nervensystems (PNS) bedeutet. Auch das zentrale Nervensystem (ZNS) kann Schaden nehmen, auch wenn die entstandenen Läsionen sich nicht sicher von anderen differentialdiagnostischen Hirnerkrankungen unterscheiden lassen [15]. Typisch bei einer Beteiligung der Niere ist eine tubulointerstitielle Nephritis. Eine geringgradige Proteinurie, erhöhtes Serumkreatinin, sowie eine Hypokaliämie und metabolische Azidose können Anzeichen einer Nierenbeteiligung sein [17]. Regelmäßige Kontrollen zum Erkennen einer Organbeteiligung, das bedeutet spezifische Symptome oder Symptomänderungen zu erfragen und besonders Nieren- und Lungenparameter zu bestimmen, sind besonders wichtig. Die Anwendung des EULAR Sjögren's Syndrome

Disease Activity Index (ESSDAI) ist das zentrale Werkzeug, um die oben genannten systemischen Manifestationen zu erfassen [11].

Die eher unspezifischen Symptome des PSS erschweren die Erhebung der spezifischen Lebensqualität der Patient*innen. 70 - 80 % der Patient*innen berichten über Fatigue. Zusätzlich können Symptome, wie Depressionen, Angst- oder Schlafstörungen, chronischer Schmerz und Fibromyalgie auftreten. Es hat sich herausgestellt, dass die Subgruppe der Frauen mittleren Alters mit der klinischen Trias Sicca, Schmerz und Fatigue, weniger systemische Erscheinungen und niedrige Autoantikörperspiegel zeigt. Vor allem bei dieser Gruppe lassen sich die möglichen Differentialdiagnosen, wie Menopause, Hypothyreose oder Diabetes noch schlechter als Ursache identifizieren [4]. Um speziell diese Symptome zu erfassen wurde der Profile of Fatigue and Discomfort (PROFAD) Fragebogen erstellt [18]. Dabei wird ein durchschnittlicher Wert von > 2 bei Patient*innen mit PSS, RA oder SLE als üblich angesehen [3]. Bei einigen Patient*innen ist das PSS wahrscheinlich nicht die alleinige Ursache für die Fatigue. Unter anderem könnte die Dauermedikation oder Komorbiditäten verantwortlich sein. Hypothyreose, Depression, Adipositas, Zöliakie, Diabetes und Anämie sind mögliche Begleiterkrankungen, die verstärkt Müdigkeit auslösen können [19].

Tarn et al. (2019) machten den Versuch, eine symptom-basierte Unterteilung zu erstellen, um Subgruppen eine spezifische Therapie zuzuordnen. Die Patient*innen wurden anhand von klinischen und biologischen Unterschieden in die vier Subgruppen, low symptom burden (LSB), high symptom burden (HSB), dryness dominant with fatigue (DDF), und pain dominant with fatigue (PDF), eingeteilt. Die Einteilung erfolgte mit Fokus auf fünf Schlüsselsymptome (Schmerz, Fatigue, Trockenheit, Angst und Depression). LSB, d.h. mit niedriger Belastung durch die genannten Symptome, HSB, mit hoher Belastung, DDF, dominiert von Sicca und Fatigue und PDF, besonders belastet durch Schmerz und Fatigue. Es war den Autor*innen nicht möglich die Stratifizierung mithilfe des ESSDAI durchzuführen. Die symptom-basierte Einteilung hat klare Unterschiede gezeigt und bessere Ergebnisse erzielt. Diese Unterteilung gibt Grund zur Annahme, dass es sich um echte Endotypen handelt und diese Patient*innen wahrscheinlich unterschiedlich auf gezielte Therapien ansprechen werden [20].

Tritt die Erkrankung früher auf als es durchschnittlich der Fall ist, spricht man von einem Early-Onset. Das Early-Onset ist gekennzeichnet durch verstärkte immunologische Aktivität, Vorhandensein von Autoantikörpern, Lymphadenopathie, Hypergammaglobulinämie, Purpura, Raynaud Syndrom und Arthritis. In Studien wird die

Gruppe des Early-Onset, in einer Altersspanne von ≤ 35 oder ≤ 45 Jahren, unterschiedlich klassifiziert. Von einem Late-Onset wird ab einem Alter von ≥ 65 oder ≥ 70 gesprochen. Die Studie, Goules et al. (2020) bezieht sich auf Patient*innen im Alter von ≤ 35 Jahren, 19 % (n = 379), als Early-Onset und ≥ 65 Jahren, 15 % (n = 379), als Late-Onset. Die ältere Gruppe ist gehäuft von Mundtrockenheit und interstitiellen Lungenerkrankungen betroffen. Beide Gruppen sind im Vergleich zu Patient*innen im mittleren Alter ,abhängig von unterschiedlichen prädisponierenden Faktoren, häufiger von Lymphomen betroffen [21–23].

1.4 Diagnostik und Klassifikation

Zur Diagnose des PSS sind über die Jahre verschiedene Klassifikationskriterien, Fragebögen und Scores entwickelt worden. Meist wird durch das Vorhandensein der klassischen Symptome die Verdachtsdiagnose ausgesprochen [2].

Die American College of Rheumatology (ACR) - European League Against Rheumatism (EULAR) Kriterien gelten als anerkanntes Mittel zur Klassifikation des PSS. Sie wurden in den Jahren 2012 und 2016 im Rahmen einer Neubewertung erneut veröffentlicht. [4]. Das ACR und die EULAR betonten 2016 nochmals, dass die neu beurteilten Kriterien anhand von Patient*innendaten quantitativ validiert wurden und in Zukunft intermittierend aktualisiert werden [24]. Bei der Bearbeitung entwickelte sich ein neues Kriterien-Set, dass die Elemente aus dem alten ACEG Set mit den eigenen Kriterien kombiniert [4]. Siehe Tabelle 1 für die aufgelisteten Kriterien.

Auf der Grundlage der aufgelisteten Klassifizierungskriterien wird das PSS ab einem Score ≥ 4 klassifiziert. Der Wert ergibt sich aus der Summe der fünf objektiven Elemente: Anti-Ro/SSA-Antikörper-Positivität und/oder fokale lymphozytäre Sialadenitis mit einem Fokus-Score von ≥ 1 Foci/4 mm² (mit einer Punktzahl von jeweils 3); ein abnormaler Ocular Staining Score (OSS) von ≥ 5 , ein Schirmer-Test-Ergebnis von ≤ 5 mm/5 min und eine unstimulierte Speichelflussrate von $\leq 0,1$ mL/min (mit einer Punktzahl von jeweils 1) [4]. Diese Kriterien gelten für Patient*innen, die mindestens ein Symptom von Trockenheit der Augen oder der Mundhöhle haben oder bereits systemische Manifestationen zeigen. Zu den Ausschlusskriterien gehören eine aktive Hepatitis-C-Virusinfektion, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Strahlentherapie der Halswirbelsäule, Sarkoidose, Amyloidose, Graft-versus-Host-Reaktion, Einnahme von Anticholinergika und IgG4-bedingte Erkrankungen [2, 4].

Tabelle 1 Klassifikationskriterien

2002 American European Consensus Group (AECG)	2012 American College of Rheumatology (ACR)	2016 ACR/Eular Classification Criteria
Item I. Ocular symptoms (daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months and/or recurrent sensation of sand or gravel and/or use tear substitutes more than 3 times a day)	1. Anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB OR positive rheumatoid factor + ANA \geq 1:320	1. Labial salivary gland biopsy (focal lymphocytic sialoadenitis a focus score \geq 1); score 3
Item II. Oral symptoms (daily feeling of dry mouth more than 3 months and/or recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult and/or need of liquids to swallow solid food)	2. Labial salivary gland biopsy (focal lymphocytic sialoadenitis with a focus score \geq 1)	2. Anti-Ro/SSA positivity; score 3
Item III. Ocular signs (Schirmer's test no anesthesia and/or rose Bengal or other dye score ($>$ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)	3. Keratoconjunctivitis sicca (ocular staining score \geq 3 according to Whitcher's protocol); exclude: use of glaucoma eye drops, corneal or cosmetic eyelid surgery in the last 5 years)	3. Ocular Staining Score \geq 5 according to Whitcher's protocol (or van Bijsterveld's score \geq 4) in at least 1 eye; score 1
Item IV. Histopathology (focal lymphocytic sialoadenitis in minor salivary glands with a focus score \geq 1)	Classification (only for primary SS): individuals with signs/symptoms suggestive of SS + at least 2 of the 3 objective features	4. Schirmer's test $<$ 5 mm/5 min in at least 1 eye; score 1
Item V. Salivary gland (unstimulated salivary flow \leq 1.5 mL/15 min and/or parotid sialography with diffuse sialectasis without obstruction and/or salivary scintigraphy specific abnormalities)	Exclusion: history of head and neck radiation treatment, HCV, AIDS, sarcoidosis, amyloidosis, GVHD, IgG4-related disease	5. Unstimulated whole saliva flow rate ($<$ 0.1 ml/minute, as described by Navazesh and Kumar); score 1
Item VI. Autoantibodies (anti-Ro/SSA and/or La/SSB)		Classification: a score \geq 4 from the five criteria items in any patient with at least one symptom of ocular (see item I of the AECG 2002 criteria) or oral dryness (see item II of the AECG 2002 criteria, excluding "salivary glands enlargement") or in whom there is suspicion of SS from the European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index (ESSDAI) questionnaire (at least one domain with a positive item)
Classification: primary SS (any 4 of the 6 items, with positive item IV or VI OR any 3 of the 4 objective criteria (III to VI)); secondary SS (potentially associated disease + presence of item I OR item II + any 2 among items III to V)		Exclusion: history of head and neck radiation treatment, HCV, AIDS, sarcoidosis, amyloidosis, GVHD, IgG4-related disease
Exclusion: history of head and neck radiation treatment, HCV, AIDS, preexisting lymphoma, sarcoidosis, GVHD, anticholinergic drugs		

Anmerkung Vergleich der Klassifikationskriterien für das Sjögren Syndrom von 2002, 2012 und 2016, Negrini et al. (2022) Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. Verwendung der Tabelle Zugelassen durch folgende Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>; es wurden keine Änderungen vorgenommen [4].

1.4.1 Objektive Messung der Sicca Symptomatik

Der Schirmer-Test ist ein einfaches Verfahren, um die Menge der Tränenflüssigkeit zu bestimmen. Der Test wird durchgeführt, indem ein Streifen sterilen Papiers in das seitliche Drittel des unteren Augenlids jedes Auges eingeführt und dann die Länge des befeuchteten Teils des Streifens gemessen wird. Ein Schirmer-Test-Ergebnis \leq 5 mm/5 min. ,an mindestens einem Auge, gilt als positiv [24]. Die Testung erfolgt jeweils für das linke und rechte Auge.

Die Beurteilung der Augenoberfläche wird von einem*r erfahrenen Augenarzt*in durch die lokale Einbringung von Farbstoffen durchgeführt. Damit wird die Integrität der Epithelschichten der Hornhaut und der Bindehaut bestimmt. Fluorescein wird zur Bestimmung der Integrität des Hornhautepithels verwendet, während Lissamingrün (oder Rosenbengalen) zur Beurteilung der Integrität der Bindehaut eingesetzt wird. Nach den

ACR/EULAR-Kriterien von 2016 gilt ein OSS ≥ 5 in mindestens einem Auge als signifikant [24].

Die unstimulierte Gesamtspeichelproduktion wird ermittelt, indem der Speichel der Patient*innen 5 Minuten lang in einem kalibrierten Röhrchen gesammelt wird [25]. Ein unstimulierter Gesamtspeichelfluss (USF) von $\leq 0,1$ ml/min. gilt als pathologisch [24].

Die Messung des stimulierten Speichelflusses lässt sich mit dem Saxon-Test bestimmen. Dafür wird eine sterile, große Kompresse (7,5x7,5cm) zweimal im 90° Winkel zusammengefaltet und gewogen. Nachdem die Patient*innen den eigenen Speichel im Mund heruntergeschluckt haben, müssen die Kompressen über zwei Minuten kontinuierlich gekaut werden. Die Kompresse wird erneut gewogen und eine Differenz gebildet zwischen Start- und Endgewicht, welches der Speichelmenge/ 2min entspricht. Pathologisch ist dieser Wert, laut unterschiedlichen Angaben, bei $< 2,75 - 3,5$ g/ 2 min. [26].

1.4.2 Serologie

Serologische Untersuchungen umfassen Tests auf Anti-Ro/SSA und Anti-La/SSB Antikörper, Antinukleäre Antikörper (ANA), Rheumafaktor (RF), IgG und Komplemente C3 und C4. Die wichtigsten immunologischen Marker sind die Anti-Ro/SSA und Anti-La/SSB Antikörper. Abhängig von der verwendeten Testmethode, den PSS-Auswahlkriterien und den Patient*innenkohorten liegt die Prävalenz der Seropositivität bei etwa 70 % für Ro52, 40 % für Ro60 und 50 % für La48. Es hat sich gezeigt, dass Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Immunglobuline bis zu 20 Jahre vor dem Auftreten von Symptomen und der Diagnose nachweisbar sind. ANA und RF haben nur teilweise einen Platz in den Klassifikationskriterien gefunden[1, 27].

Bis zu 83 % der Betroffenen werden positiv auf ANA getestet. Niedrige Titer ($<1:160$) und unspezifische ANA-Muster finden sich jedoch auch bei 5 bis 20 % der gesunden Bevölkerung [15].

Weitere Laborveränderungen können einen klinischen Verdacht auf ein PSS geben. Die Trias aus Zytopenien, erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und hohem Gammaglobulin im Serum ist ein häufiges Beispiel. Eine normozytäre Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie zeigt sich in etwa 30 %, Lymphopenie und Neutropenie treten jedoch noch häufiger auf. Um als Ursache für die BSG Erhöhung eine Infektion oder Neoplasie abzugrenzen, ist eine gleichzeitige signifikante Hypergammaglobulinämie und ein normales C-reaktives Protein (CRP) hinweisend, dass die Patient*innen erkrankt sind [28].

1.4.3 Biopsie der Speicheldrüsen

Die Biopsie der labialen Speicheldrüse spielt eine zentrale Rolle in der Bestätigung der Diagnose. Bei Patient*innen mit Sicca Symptomen und fehlenden Anti-Ro/SSA Antikörpern ist die Biopsie entscheidend. Zusätzlich hat sie eine prognostische Bedeutung. Eine erhöhte lymphoide Infiltration geht mit einer erhöhten Entwicklung eines Lymphoms einher [4].

Fokale lymphozytäre Sialadenitis, definiert als multiple, dichte Ansammlungen von ≥ 50 Lymphozyten in perivaskulären oder periduktalen Bereichen, in der Mehrheit der biopsierten Drüsen, ist das charakteristische histopathologische Merkmal [28]. Die Biopsie der kleinen Speicheldrüsen ist ein einfaches Verfahren, das unter lokaler Anästhesie und trotz der Invasivität mit geringen Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Ein*e erfahrene*r Patholog*in sollte dann die fokale lymphozytäre Sialadenitis erkennen und die Auszählung des Fokus-Scores (Anzahl der Herde mit 50 oder mehr mononukleären Zellen pro 4 mm^2) vornehmen. Bei dieser Untersuchung sollte eine IgG4-assoziierte Erkrankung als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden. Diese Erkrankungen wären bei isolierter Speicheldrüsenvergrößerung durch eine IgG4 Färbung diagnostizierbar. Nur bei einer atypischen Vergrößerung der Parotis kann dessen weitere histopathologische Untersuchung notwendig sein [4, 28].

Bei Kindern mit Parotisschwellung in der Vorgeschichte und nach Ausschluss anderer Ätiologie, sollten die Ohrspeicheldrüsen ebenfalls genauer untersucht werden. Die Häufigkeit der Schwellung bei Kindern und Jugendlichen mit PSS ist mehr als doppelt so häufig wie bei Erwachsenen [28].

1.5 Krankheitsaktivität

1.5.1 Entwicklung des Index

Der erste Index, der für die Bewertung der systemischen Aktivität des SjS vorgeschlagen wurde, war der Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI). Er hatte einen Vorteil in seiner Einfachheit der Anwendung, aber war nicht vollständig. Es fehlten einige der seltenen, schweren Manifestationen. Zur gleichen Zeit wurde ein weiterer Index entwickelt, der Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI). Er war sehr viel umfassender, jedoch komplex zu bewerten und deshalb in der klinischen Praxis schwer anwendbar. Beide Instrumente dienten dennoch als Grundlage für die Entwicklung des ESSDAI, der aktuell als einziges Instrument in der klinischen Praxis und Forschung angewendet wird [3, 28].

Eine weitere Skala zur Erfassung der Krankheitsaktivität ist der Physician Global Assessment Scale (PhGA). Die Krankheitsaktivität wird hier durch Ärzt*innen beurteilt und auf einer NRS von 0-10 angegeben (0 = nicht aktiv, 10 = hoch aktiv) [29].

1.5.2 ESSDAI

2009 wurde der ESSDAI als Index für die Krankheitsaktivität des PSS entwickelt. Die systemische Krankheitsaktivität enthält die Erfassung möglicher Organbeteiligungen. Im ESSDAI sind 12 Domänen bzw. Organsysteme enthalten: Haut, Atemwege, Nieren, Gelenke, Muskulatur, PNS, ZNS, autoimmune Zytopenien, Drüsenschwellung, konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust und/oder Fieber), Lymphadenopathie und andere spezifische Laborveränderung. Jede Domäne wird in drei oder vier Aktivitätslevels eingestuft und, gemessen ihres Einflusses, unterschiedlich gewichtet. Die Punktzahl jedes Bereiches entspricht dem Aktivitätsniveau, das jeweils mit einem Gewichtungsfaktor multipliziert wird. Die Endnote summiert alle Bereichswerte und liegt zwischen 0 und 123. Null Punkte bedeuten, dass keine Krankheitsaktivität vorhanden ist. Die Werte lassen sich dann in drei Aktivitätslevel unterteilen: geringe Aktivität, ESSDAI-Wert < 5; mäßige Aktivität, ESSDAI-Wert von 5-13; und hohe Aktivität, ESSDAI-Wert \geq 14. Zusätzlich wurde die minimale klinisch wichtige Verbesserung, Minimal Clinically Important Improvement (MCII), als eine Verbesserung des ESSDAI um mindestens drei Punkte definiert [3].

Der ESSDAI beruft sich darauf, die häufigsten Organbeteiligungen einzuschließen. Die vaskuläre Beteiligung wird bisher trotz des häufigen Auftretens nicht erhoben. Aus der Studie Retamozo et al. (2019) geht hervor, dass kardiovaskuläre Manifestationen mit 17% (n = 1079) die häufigste organspezifische Gruppe von non-ESSDAI Manifestationen waren. Es handelt sich hierbei vor allem um die Manifestation in Form des Raynaud Phänomens (15,1 %, n = 958) [30]. García-Carrasco et al. (2002) stellten fest, dass bei 45 % (n = 18) ihrer Studienpatient*innen das Raynaud Phänomen als erstes klinisches PSS-Symptom noch vor Sicca-Symptomen aufgetreten ist [31]. Viele der nicht enthaltenen Manifestationen zeigen sich in der Regel mild und beeinträchtigen die Prognose der Patient*innen nicht. Dennoch scheinen einige der Manifestationen einen relevanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität zu haben [32]. Zudem zeigten Parisi et al. (2020), dass Patient*innen mit non-ESSDAI Erscheinungsformen einen höheren ESSDAI aufweisen als Patient*innen ohne zusätzlichen non-ESSDAI Organbeteiligungen (ESSDAI 10,3 vs. 5,5, p < 0,001) [14].

1.6 Immunologische Aktivität

Bei Patient*innen mit signifikanter systemischer Aktivität handelt es sich in der Regel um solche mit frühem Krankheitsbeginn (Early-Onset), positiven ANA mit einer höheren Häufigkeit von Anti-Ro/SSA (mit oder ohne Anti-La/SSB), niedrigem C3, niedrigem C4 und Kryoglobulinämie [14].

Freie Leichtketten, Free Light Chains (FLC), im Serum sind Biomarker für die tatsächliche B-Zell-Aktivität und sind bei systemischen Autoimmunerkrankungen häufig erhöht. Verstappen et al. (2018) zeigten, dass die Serumspiegel von FLC- κ und FLC- λ bei PSS-Patient*innen im Vergleich zu anderen Sicca-Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnose erhöht sind [33]. Es zeigte sich außerdem, dass die FLC-Spiegel nach der Behandlung mit Rituximab oder Abatacept rasch abnehmen. Diese Werte stehen auch mit der systemischen Krankheitsaktivität zu Beginn und im weiteren Verlauf der Behandlung in Verbindung [33]. Lackner et al. (2021) konnten einen negativen Zusammenhang zwischen den FLC und der Trockenheit finden [34].

Für das PSS wurde bereits ein Zusammenhang zwischen RF IgM und der Krankheitsaktivität beschrieben. Die Immunglobulinklassen RF IgA und IgG wurden als potenzielle Biomarker für immunologische und klinische Merkmale des PSS vorgeschlagen. Die Bestimmung der RF-IgA-Serumkonzentration kann zusätzlich bei der PSS-Diagnose hilfreich sein. Maślińska et al. (2021) haben festgestellt, dass der RF-IgA der beste diagnostische Werte zur Unterscheidung von PSS Patient*innen und Gesunden ist [35].

1.7 Erfassung der Trockenheit

1.7.1 OSDI

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) ist ein Maß zur Einschätzung der Xerophthalmie und deren Auswirkung. Der Index wurde 1997 von der Outcomes Research Group Allergan Inc. (Irvine, Kalifornien) entwickelt und ist ein 12 Punkte umfassender Fragebogen, mit dem die Symptome der Augenreizung schnell bewertet werden können. Die 12 Items des Fragebogens wurden auf einer Skala von 0 bis 4 eingestuft (0= nie, 1= selten, 2= zeitweise, 3 = meistens, 4= immer). Der OSDI-Gesamtwert wurde dann auf der Grundlage der folgenden Formel berechnet: $OSDI = [(Summe\ der\ Punktzahlen\ für\ alle\ beantworteten\ Fragen) \times 100] / [(Gesamtzahl\ der\ beantworteten\ Fragen) \times 4]$. Der OSDI wird also auf einer

Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung stehen [36].

1.7.2 Xerostomia Inventory (XI)

Der XI zur Erfassung der Mundtrockenheit ist eine 11-teilig summierte Bewertungsskala (XI-Score), die zu einem einzigen kontinuierlichen Skalenwert berechnet wird. Dieser Wert repräsentiert den Schweregrad der chronischen Mundtrockenheit. Jedes einzelne Item des XI umfasst Erlebens- und Verhaltensaspekte, die mit der Symptomatik einhergehen. Die Befragten werden gebeten, eine von fünf Antworten (nie = 0, selten = 1, gelegentlich = 2, häufig = 3, sehr häufig = 4) zu den Aussagen zu wählen, die sich auf die letzten vier Wochen beziehen. Die Antworten werden jeweils bewertet und summiert. Eine Veränderung des XI-Scores ≥ 6 Punkte scheint klinisch bedeutsam zu sein [37, 38].

1.7.3 Sicca Score

Der Sicca-Score ist eine in Millimetern gemessene Visuelle Analogskala (VAS), um das Ausmaß der Sicca Symptome verschiedener Körperregionen (Augen, Mund, Nase, Haut, Vagina) zu erfassen [34]. Die Betroffenen sollen zu jeder der 10 bzw. 9 verschiedenen Fragen (10 für Frauen, 9 für Männer ausgenommen vaginale Trockenheit) angeben, ob sie in diesem Bereich Trockenheit spüren. Mithilfe der VAS, die von 0 bis 100 mm reicht (0 = gar nicht, 100 = sehr stark), wird das Ausmaß eingeschätzt. Die Befragung bezieht sich auf die Symptomatik der vergangenen Woche.

1.7.4 ESSPRI

Der EULAR Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index (ESSPRI) wurde 2011 entwickelt und ist ein einfaches Instrument zur Messung von Müdigkeit, Schmerzen und Trockenheitssymptomen. Der Index ist ein von Patient*innen selbstverwalteter Fragebogen, der drei Bereiche umfasst: Trockenheit (ESSPRI_Trockenheit), Müdigkeit (ESSPRI_Fatigue) und Schmerzen (ESSPRI_Schmerz) im Bewegungsapparat. Er verwendet für jeden Bereich jeweils eine numerische Skala von 0 bis 10 und bezieht sich auf die Stärke der Symptome der letzten 2 Wochen. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus dem Mittelwert der drei Bereichswerte und reicht ebenfalls von 0 bis 10. Der für die Betroffenen akzeptable Symptombereich wurde definiert als ein ESSPRI-Wert von < 5 . Eine

Verbesserung um mindestens einen Punkt oder 15 % als MCII wird als relevante positive Veränderung gewertet [3, 39].

1.8 Lebensqualität

1.8.1 Patient*innensicht

Die Lebensqualität, Health-Related Quality of Life (HRQoL), von PSS-Patient*innen wird weniger eingeschränkt durch die systemische Aktivität, sondern viel mehr durch die von den Patient*innen berichteten Beschwerden [3]. Neuropsychiatrische Symptome, Trockenheit, chronischer Schmerz, körperliche und geistige Erschöpfung sind nur ein Teil der Faktoren, die sich negativ auf die Wahrnehmung ihrer Lebensqualität auswirken. Die Berücksichtigung der Patient*innensicht als primärer oder sekundärer Endpunkt ist bereits wichtiger Bestandteil bei der Durchführung von Studien geworden. Trotz der zunehmenden Verwendung von Patient Related Outcomes (PROs) enthalten weniger als 10% der Protokolle spezifische Anweisungen für die Verabreichung, Erhebung und Verwaltung von PRO-Messungen und den daraus resultierenden Daten [40]. Die Komplexität der Erkrankung erschwert zusätzlich eine genaue Erhebung der HRQoL [41]. Um dieses Problem zu vermindern, sind unterschiedliche Instrumente entwickelt worden. Patient*innen wurden dafür bei deren Entwicklung miteinbezogen.

1.8.2 PSS-QoL

Der ESSPRI korreliert nicht mit den objektiven Messungen von Speichel- oder Tränenfluss. Aus diesem Grund wurde ein neuer, spezifischerer Fragebogen erstellt [34]. Der Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life Questionnaire (PSS-QoL) ist das erste spezifische Werkzeug, um die HRQoL von PSS-Patient*innen zu beurteilen und die tatsächliche Belastung der Krankheit zu erfassen. Der Fragebogen und die Berechnung der Gesamtwertung sind einfach zu handhaben und die psychometrische Testung hat gute Ergebnisse erzielt. Die Erstellung des Fragebogens basiert auf ähnlichen Methoden der Befragung zur HRQoL von Patient*innen mit RA oder Psoriasis Arthritis [41].

Der PSS-QoL wurde in eine physische (PSS-QoL_Physisch) und eine psychosoziale Dimension (PSS-QoL_Psychosozial) unterteilt. Alle Fragen beziehen sich auf die Erfahrungen der letzten vier Wochen. Die körperliche Dimension besteht aus einer numerischen Ratingskala (NRS) zur Angabe der Schmerzintensität von 0 bis 10 (0 = keine

Schmerzen, 10 = unerträgliche Schmerzen). Zusätzlich gibt es 9 bzw. 8 Fragen (9 für Frauen, inklusive vaginale Trockenheit) für jedes körperliche Symptom, das die HRQoL beeinträchtigt. Zur Spezifizierung der Symptomatik gibt es jeweils Kästchen zum Ankreuzen. Jedes "Ja" fügt einen Punkt zu dem Gesamtwert hinzu. Der Gesamtwert der körperlichen Dimension ergibt sich somit aus der Summe der Fragen 1 bis 11c. Die Empfundene Trockenheit ergibt sich aus der Addition der Fragen 6 bis 11c.

Die psychosoziale Dimension wird auf einer 5-Punkt-Likert-Skala bewertet und beinhaltet 14 Fragen/Aussagen mit folgenden möglichen Antworten: nie, selten, manchmal, oft, und immer. Die psychosoziale Dimension berechnet sich aus der Summe der Fragen 12 bis 25. Der Gesamtwert (PSS-QoL_Gesamt) ergibt sich dann aus den berechneten Werten für 0 (= nie) bis 4 (= immer) und liegt zwischen 0-96 (für Frauen) bzw. 0-92 (für Männer, ausgenommen Scheidentrockenheit) [41].

Lackner et al. (2022) bestimmten einen Grenzwert, Acceptable QoL State (AQLS), der den akzeptablen Zustand der Lebensqualität definiert. Der AQLS wurde als PSS-QoL $\leq 29,5$ definiert. Patient*innen mit AQLS zeigten einen niedrigeren ESSPRI und Sicca-Score, sind also weniger belastet durch die Trockenheits-Symptomatik. 40,1 % (n = 61) der untersuchten Patient*innen wurden als AQLS kategorisiert [42].

Bezogen auf die Trockenheit im Zusammenhang mit der HRQoL hat sich ergeben, dass Patient*innen mit vermehrt empfundener Trockenheit auch eine beeinträchtigte HRQoL erlebt haben, während eine geringe empfundene Trockenheit eine erhöhte klinische und immunologische Krankheitsaktivität aufweisen. Mithilfe des PSS-QoL lässt sich diese Aufteilung herstellen, weil dieser beispielsweise mit dem objektiv gemessenen Speichelfluss korreliert [34].

1.9 Prognose

Eine Metaanalyse (Singh et al., 2016) bestätigte frühere Beobachtungen, dass das PSS bei der überwiegenden Mehrheit der Patient*innen eine chronische, sich langsam entwickelnde, nicht lebensbedrohliche Erkrankung ist. Die kumulative 10 Jahres-Überlebensrate beträgt >90 %. Obwohl die Gesamtmortalität der Erkrankten der Gesamtbevölkerung ähnelt, wurde eine Untergruppe von Patient*innen mit einer schlechteren Überlebensprognose identifiziert. Zu den Risikofaktoren, die zu einer erhöhten Sterblichkeit beitragen, gehören ein höheres Alter bei der Diagnose, männliches Geschlecht, eine Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse, eine abnormale Szintigraphie der Ohrspeicheldrüse, eine extraglanduläre Beteiligung, Vaskulitis, Anti-La/SSB-Positivität, niedrige C3- und C4-Werte und

Kryoglobulinämie. Das Vorhandensein von kardiovaskulären Ereignissen, bösartigen Tumoren fester und lymphoider Organe sowie Infektionen waren die häufigsten Todesursachen [14, 43].

Es wurde beschrieben, dass der Rheumafaktor IgM (RF IgM) als prognostischer Faktor, aber nicht als diagnostischer, gehandhabt werden sollte. Die Präsenz vom RF IgM ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf (Sicca-Augensymptome, ESSDAI, Leukopenie), der Produktion von Gammaglobulinen, ANA, Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB Autoantikörpern assoziiert, was auf eine erhöhte B-Zell-Aktivität hinweist [44]. Des Weiteren wurde der ESSDAI als prädiktiver Faktor für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen beschrieben. Moderate bis hohe Krankheitsaktivität sind mit einem höheren Risiko verbunden, ein Lymphom zu entwickeln, als bei einer niedrigen Krankheitsaktivität [45, 46].

1.9.1 Komorbiditäten

Die symptom-basierte Stratifizierung nach Tarn et al. (2019) zeigte Zusammenhänge zwischen Komorbiditäten, Polypharmazie und der Krankheitslast. Daten aus dem UK Primary Sjögren`s Registry wurden analysiert. Patient*innen mit HSB sind beispielsweise stärker mit peripheren Gefäßerkrankungen und Infektionen verbunden. Kardiovaskuläre und gastrointestinale Komorbiditäten würden eher PDF-Patient*innen betreffen. Beide Subgruppen wurden mit Polypharmazie in Verbindung gebracht [47].

Maciel et al. (2018) stellten bei Patient*innen mit PSS im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung eine höhere Hospitalisierungsrate fest. Die Ursachen für die Krankenhausaufenthalte konnten primär auf Erkrankungen des Hormonsystems, des Stoffwechsels, des Muskel-Skelett-Systems sowie des Bindegewebes zurückgeführt werden [48].

1.9.2 Assoziierte Erkrankungen

Eine sekundäre Entwicklung des PSS in eine andere Autoimmunerkrankung, wie z.B. SLE, RA, Systemische Sklerose oder Polymyositis, wird in der Literatur erwähnt, ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht. Fauchais et al. (2010) bestätigten, dass für die Patient*innen mit PSS 6,4 Jahre nach ihrer Diagnose das Risiko besteht eine zusätzliche Autoimmunerkrankung zu entwickeln. Darüber hinaus entdeckten sie, dass Patient*innen mit aktivem Immunprofil und bestehenden systemischen Komplikationen von der sekundären Entwicklung in ANA-assoziierten Autoimmunerkrankungen betroffen sind. Scheinbar spielen ähnlichen Pathomechanismen eine Rolle bei der Entstehung sekundärer

Autoimmunerkrankungen [49, 50]. Außerdem zeigte sich, dass PSS-Patient*innen ein höheres Risiko für das Auftreten von zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen haben. Mit diesem Risiko korrelieren einerseits arterielle Hypertonie, ein höheres Alter sowie extraglanduläre Beteiligung unabhängig voneinander. Andererseits fördern immunvermittelte Prozesse atherosklerotische Schäden. Dieses Risiko kann sich entsprechend auf die PSS-bedingte Sterblichkeit sowie auf die Häufigkeit zu erkranken auswirken [32].

1.10 Therapie

Da bisher keine PSS spezifische Therapie gefunden wurde, richtet sich die Behandlung nach den individuellen Bedürfnissen der Patient*innen. Sie steht in Abhängigkeit zur Krankheitsaktivität und dem Ausmaß an extraglandulären Erscheinungen. Generell gibt es zwei verschiedene Kategorien bzw. Ziele in der Therapie, die Symptomlinderung und die Krankheitsmodifikation. Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) werden bei bereits bestehender systemischen Beteiligung zur Modifikation angewendet [15].

Ramos-Casals et al. (2010) haben entdeckt, dass die meisten der derzeit eingesetzten Arzneimittel nur einen sehr geringen Evidenzgrad aufweisen. Außerdem hätten nur wenige Studien ($\leq 10\%$) die verschiedenen Medikamente in einem übereinstimmenden klinischen Szenario verglichen. Dennoch konnten einige Empfehlungen zur Behandlung der Hauptsymptome gegeben werden [16]. Erkrankte sollten von einem interdisziplinären Team betreut werden, zumindest bestehend aus einem*r klinischen Immunolog*in oder Rheumatolog*in, Ophthalmolog*in, Gynäkolog*in und Zahnärzt*in [11].

Als symptomatische Therapie kommt Pilocarpin, ein Muskarinrezeptor Antagonist bzw. direktes Parasympathomimetikum, zum Einsatz. Es stimuliert die Restfunktion der Speicheldrüsen [11], soll Komplikationen eines trockenen Auges reduzieren und auch objektiv zu einer Besserung führen [4]. Speziell für die schwer verlaufende Keratokonjunktivitis Sicca haben sich 0,1% Ciclosporin A Augentropfen als wirksam herausgestellt [2, 32]. Alternativ werden Sirolimus Augentropfen genutzt, die eine noch potentere Wirkung am trockenen Augen haben sollen [32].

Die Xerostomie kann mithilfe von gustatorischer Stimulation, Kaugummi kauen, und Speichelersatzstoffen bewältigt werden. Der Verzicht auf Alkohol und Rauchen wird empfohlen und orale Hygiene ist essentiell als präventives Mittel [11].

Systemische Therapien basieren oft auf den Erfahrungen im Umgang mit anderen rheumatischen Erkrankungen. Konventionelle Medikamente wie Nichtsteroidale

Antirheumatika (NSAR) werden häufig bei Gelenksbeschwerden angewandt, zeigen aber keine klare Evidenz. Eine Glucocorticoid-Behandlung ist vor allem dann angezeigt, wenn eine (schwere) kutane, pulmonale, renale, muskuloskelettale und/oder neurologische Beteiligung auftritt [51].

Vor allem wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils steht Hydroxychloroquin im Mittelpunkt der krankheitsmodifizierenden Behandlung von Bindegewebserkrankungen. Es zielt auf verschiedene leichte bis mittelschwere systemische Manifestationen, wie Arthralgie, Arthritis, Hautläsionen und Müdigkeit [11, 15]. Obwohl auch Rituximab häufig verwendet wird, gibt es nur wenige Belege für dessen Wirksamkeit und die Ergebnisse der bisherigen Studien sind meist nicht schlüssig [32]. Die Immunsuppression wird auf das betroffene Organ abgestimmt. Beispielsweise hat sich der Einsatz von hochdosiertem Methylprednisolon und Cyclophosphamid bei Patient*innen mit schweren Organmanifestationen als wirksam erwiesen oder auch Methotrexat, das bei RA bereits üblich verwendet wird [15, 32]. Die Bestimmung der FLCs ist potenziell nützlich für die Überwachung des immunmodulatorischen Effekts auf die B-Zell-Aktivität [33].

1.10.1 Biologika

Die neuen Behandlungsansätze zielen auf die genannten neuen Pathomechanismen und Biomarker ab. Die angewendeten konventionellen DMARDs basieren häufig nur auf empirischer Evidenz. Im Gegensatz dazu werden derzeit neue Biologika-Therapien mit validierten Instrumenten in randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) beurteilt. Schwierigkeiten ergeben sich dabei vor allem bei der effektiven Behandlung beider Komponenten der Erkrankung, der glandulären und systemischen Symptomatik. Die folgenden Therapieansätze zeigen sich derzeit als vielversprechend: Modulation der B-Zell-Hyperaktivität BAFF/BAFFR (Belimumab, Ianalumab); Anti CD-40 (Isalimab); JAK-Inhibitor (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filogotinib); IL-6-R (Tocilizumab); CTLA 4 (Abatacept); Typ I IFN-R- Antagonist (Anifrolumab). Therapien, die auf B-Zellen abzielen sind dabei die vielversprechendsten [15, 52, 53]. Die Bestimmung der FLCs ist potenziell nützlich für die Überwachung des immunmodulatorischen Effekts auf die B-Zell-Aktivität [33]. Es ist zu erwarten, dass die zielgerichteten Therapien einen positiven Effekt auf das Management von PSS-Patient*innen haben werden.

1.10.2 Biomarker

Die moderne Forschung gewinnt die Suche nach Biomarkern an Bedeutung. Biomarker sind objektiv messbare und quantifizierbare Indikatoren für beispielsweise physiologische biologische Prozesse. Unter anderem dienen sie als diagnostische und prognostische Marker, Verlaufparameter oder therapeutische Angriffspunkte. In der Literatur besprochene Biomarker bergen großes Potential in der Rheumatologie. Einerseits kann das klinische Management optimiert werden, andererseits können gezieltere Therapien entwickelt werden [54]. Forschende diskutieren beispielsweise die Rolle von Interferonen in der Entstehung des SjS. Interferone sind an einer Reihe von autoimmunologischen Prozessen beteiligt. Im Abstract Gottenberg et al. (2022) wurden Studienergebnisse präsentiert, die bei Patient*innen mit SjS eine Korrelation zwischen der Aktivität von Interferonen und dem pharmakologischen Ansprechen auf die Inhibition der Januskinase-1 zeigten [55–57]. Biomarker zu identifizieren und spezifische Therapien zu entwickeln könnte daher eine Verbesserung der HRQoL von PSS-Patient*innen bedeuten.

1.11 Ziele und Forschungsfragen

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Lebensqualität von Patient*innen mit PSS. Der PSS-QoL ermöglicht die genauere Betrachtung der krankheitsspezifische Lebensqualität. Von Interesse ist die Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung. Angenommen wird, dass es zu einer Änderung kommt. Fraglich ist, ob eine Veränderung der Krankheitsaktivität mit einer Veränderung der Lebensqualität übereinstimmt und woran das liegen könnte. Auch ist von Interesse, ob die immunologische Aktivität einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen hat. Sollten sich bei der Analyse Einflussfaktoren hervorheben, könnten sich Subgruppen ergeben, die eine differenzierte Betrachtung bedürfen. Der Gebrauch des Fragebogens selbst kann sich möglicherweise auch positiv auf die Lebensqualität der Patient*innen auswirken. Die Möglichkeiten des PSS-QoL sollen Gegenstand der Diskussion werden.

2 Patient*innen und Methoden

2.1 Patient*innen

Die Daten des PSS-Registers der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz, sollen in Bezug auf die Forschungsfragen ausgewertet werden. Derzeit sind 159 Patient*innen im PSS-Register konsekutiv eingeschlossen. Alle Patient*innen erfüllen die PSS-Diagnose anhand der ACR/EULAR 2016 Klassifikationskriterien. Neben den klinischen Parametern (ESSDAI, Speichelflusstests, Schirmer Test, immunologische Parameter) werden Fragebögen zur Trockenheit, Müdigkeit, HRQoL, Depression, Mund- und Augentrockenheit und Schmerz routinemäßig von den Patient*innen ausgefüllt. Dieses Projekt wurde von der Ethikkommission genehmigt.

In diese Analyse gehen die Daten von 104 Patient*innen ein, die bei Einschluss mithilfe des PSS-QoL an der psychometrischen Evaluation teilgenommen haben. Die Patient*innen kommen in der Regel alle sechs Monate. Bei immunologischer Inaktivität alle 12 Monate und bei Organbeteiligung alle drei Monate. Nicht immer wurden bei den Visiten alle in dieser Arbeit verwendeten Variablen, Laborparameter oder Fragebögen erhoben. Daher variiert die Anzahl der Personen bei jeder dieser Visiten.

2.1.1 Klinische Parameter

Die folgenden demografischen Daten wurden erhoben:

Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Gewicht, Größe, Datum der Erstdiagnose, Auftreten erster Symptome, Erkrankungsdauer, CMV-Status, Begleiterkrankungen, Medikation (Kortison, Pilocarpin, Immunsuppression)

Folgende Laborwerte wurden betrachtet:

- Leukozyten in $10^9/L$
- Erythrozyten $10^{12}/L$
- Hämoglobin in g/dl
- Thrombozyten in $10^9/L$
- Neutrophile Granulozyten in $10^9/L$
- Lymphozyten in $10^9/L$
- Rheumafaktor Immunglobulin M (RF IgM) in U/ml
- C-reaktives Protein (CRP) in mg/L

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in mm/h
- Laktat in mmol/L
- pH-Wert
- Standardbikarbonat (HCO₃) in mmol/L
- Standard Base excess (BE) in mmol/L
- Immunglobulin A (IgA) in g/ml
- Immunglobulin M (IgM) in g/ml
- Freie Leichtketten Kappa (FLC-κ) in mg/L
- Freie Leichtketten Lambda (FLC-λ) in mg/L
- Gesamteiweiß/Kreatinin Ratio im Harn in mg/g Krea
- Beta-2 Mikroglobulin (β₂-MIG) im Harn in μg/L
- Beta-2 Mikroglobulin/ Kreatinin im Harn in μg/g Krea
- N-Acetyl-Beta-Glucosaminidase im Urin (β-NAG im Urin) in U/L
- Albumin in % (Anteil am Gesamtprotein)
- α₁-Globulin in % (Anteil am Gesamtprotein)
- α₂-Globulin in % (Anteil am Gesamtprotein)
- β-Globulin in % (Anteil am Gesamtprotein)
- γ-Globulin in % (Anteil am Gesamtprotein)
- Immunglobulin G (IgG) in g/L
- Immunglobulin G1-G4 (IgG1-G4) in g/L
- Complementfaktor 3 (C3) in g/L
- Complementfaktor 4 (C4) in g/L
- Gesamt Complement (CH₅₀) in U/ml
- Antinukleäre Autoantikörper (ANA) in Verdünnungsverhältnis (1:x)
- Anti-Ro52/SSA Antikörper in U/ml
- Anti-Ro60/SSA Antikörper in U/ml
- Anti-La/SSB Antikörper in U/ml
- Anti-cyclic Citrullinated Peptid Antikörper (CCP) in U/ml
- Rheumafaktor Isotyp Immunglobulin A (RF IgA) in U/ml*
- Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) in U/L
- Kryoglobuline in positiv/negativ

*: Werte über 500 U/ml sind nicht quantifizierbar und sind als 500 U/ml angegeben.

2.1.2 Fragebögen

Eine detaillierte Beschreibung der Fragebögen, diagnostischen Tests und Skalen finden sich bereits in der Einleitung. Nachfolgend finden sich Auflistungen, Einteilungen und Bezeichnungen der noch nicht beschriebenen Instrumente.

2.1.2.1 PSS-QoL

Der PSS-QoL wurde für die Analyse in folgender Weise unterteilt:

- PSS-QoL_Gesamt: Summe der Fragen 1 - 25 (0 - 96 bzw. 0 - 92 Pkt. für Männer)
- PSS-QoL_Physisch: Summe der Fragen 1 - 11 (0-40 bzw. 0 - 36 Pkt. für Männer)
- PSS-QoL_Psychosozial: Summe der Fragen 12 - 25 (0 - 56 Pkt.)
- PSS-QoL_Unbehagen: Summe der Fragen 1 - 6 (0 - 15 Pkt.)
- PSS-QoL_Trockenheit: Summe der Fragen 7 - 11(0 - 25 bzw. 0 - 21 Pkt. für Männer)
 - PSS-QoL_Mund: Summe der Frage 7 + Subfragen (0 - 7 Pkt.)
 - PSS-QoL_Auge: Summe der Frage 8 + Subfragen (0 - 8 Pkt.)

2.1.2.2 ESSDAI

Beim ESSDAI gliedert sich wie folgt:

- ESSDAI_Gesamt (ESSDAI_1 - 12, beinhaltet die Werte):
 - ESSDAI_1 = Konstitutionelle Symptome: Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust;
 - ESSDAI_2 = Lymphknoten: Lymphadenopathie oder Splenomegalie oder B-Zell Proliferation;
 - ESSDAI_3 = Glandulär: Schwellung der Speicheldrüse(n) und/oder Tränendrüse(n);
 - ESSDAI_4 = Artikulär: Arthralgien, Morgensteifigkeit, Synovitis;
 - ESSDAI_5 = Kutan: Erythema multiforma, Vaskulitis, Purpura oder kutaner Lupus;
 - ESSDAI_6 = Pulmonal: chronische Bronchitis oder interstitielle Lungenerkrankung;
 - ESSDAI_7 = Renal: Zeichen von interstitieller Nephritis oder Glomerulonephritis;
 - ESSDAI_8 = Muskulär: Myositis mit Schmerz oder Schwäche;

- ESSDAI_9 = PNS: Polyneuropathie;
- ESSDAI_10 = ZNS: Optikusneuritis, Beeinträchtigung andere Hirnnerven, zerebrale Vaskulitis, Demyelinisierung oder lymphozytäre Meningitis;
- ESSDAI_11 = Hämatologisch: Zytopenien;
- ESSDAI_12 = Biologisch: IgG oder Gammaglobulin Erhöhung, Komplementerniedrigung, Kryoglobulinämie, neu einsetzende Hypogammaglobulinämie

2.1.2.3 Sicca-Score

Der Sicca Score wurde folgendermaßen aufgeteilt:

- Sicca-Score: Fragen 1 - 9 (Männer), 1 - 10 (Frauen)
 - Sicca-Auge: Fragen 1 - 6
 - Sicca-Mund: Frage 7

2.1.2.4 Xerostomia Inventory

- XI-Score= Fragen 1 - 11

2.2 Methoden

2.2.1 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse wurde mit der IBM® SPSS® Statistics Version 27.0.1.0 (Armonk, New York: IBM Corp) durchgeführt. Das Signifikanzniveau von 5 % wurde festgelegt. Deskriptive Statistik wurde genutzt, um die Daten zusammenzufassen und im Verlauf zu analysieren. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro Wilk Test betrachtet. Quantitative Ergebnisse wurden mit dem Mann Whitney U Test, dem T-Test und dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Mann Whitney U, bei Normalverteilung der T-Test und für den Vergleich zwischen mehr als zwei nicht parametrischen Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Mithilfe der bivariaten Korrelation wurden die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Variablen analysiert. Der Spearman Korrelationskoeffizient zeigt bei einem Wert von -1 bis 1 eine Korrelation an. Dieser wird bei einem $p \leq 0,05$ als signifikant gewertet. Werte ≥ -1 entsprechen einem negativen und ≤ 1 einen positiven Zusammenhang zwischen den beiden Variablen. Die p-Values wurden nicht an die Mehrfachtestung angepasst.

Die vorhandenen Tabellen, Abbildungen und Graphen wurden mit IBM® SPSS® Statistics V27 und Microsoft® Word für Microsoft 365 MSO (Version 2211 Build 16.0.15831.20220) erstellt.

2.2.2 Longitudinale Analyse

Diese Arbeit befasst sich mit den Daten aus dem PSS- Register der letzten vier Jahre (2018 - 2022). Sie fokussiert sich auf die Daten, die bis drei Jahre nach Einschluss (V36M) erhoben wurden.

Die Visiten sind wie folgt eingeteilt:

- Einschlussdatum (n = 104)
- _VM6 = 6 Monate nach Einschluss (n = 63)
- _VM12 = 12 Monate nach Einschluss (n = 74)
- _V18M = 18 Monate nach Einschluss (n = 49)
- _V24M = 24 Monate nach Einschluss (n = 77)
- _V30M = 30 Monate nach Einschluss (n = 47)
- _V36M = 36 Monate nach Einschluss (n = 49)
- _V42M = 42 Monate nach Einschluss (n = 23)
- _V48M = 48 Monate nach Einschluss (n = 1)

2.2.3 PSS-QoL Change

Um im Verlauf eine Veränderung im PSS-QoL festzustellen, wurde der PSS-QoL Change errechnet. Dafür wurde die Differenz zwischen dem aktuellen Wert nach einem, zwei bzw. drei Jahren (V12M, V24M, V36M) und dem Ausgangswert gebildet:

$$\text{PSS-QoL_Gesamt_VXM} - \text{PSS-QoL_Gesamt}$$

Nicht jede Veränderung, die einen Wert von $\neq 0$ ergibt, ist statistisch signifikant oder klinisch relevant. Statistisch signifikante Effekte sollten ein gewisses Maß an Zufall überschreiten [58]. Als echte Differenz können die Werte bezeichnet werden, die einen Grenzwert, also eine minimale Messwertänderung, überschreiten. Dieser Wert wird in der Literatur minimally detectable change (MDC), die minimal nachweisbare Veränderung, oder auch smallest measurement bzw. real change genannt [58, 59]. Folgende Formel, MDC (95% KI) = $1,96 \times \sqrt{2} \times \text{SEM}$ (standard error of measurement), wird zur Berechnung angewendet. Damit lässt sich mit 95 % Sicherheit ein echter Unterschied zwischen zwei Messwerten berechnen [44, 45].

Daraus ergaben sich folgende MDC-Grenzwerte für den PSS-QoL [42]:

- PSS-QoL_Gesamt = 12,20
- PSS-QoL_Physisch = 7,68
- PSS-QoL_Psychosozial = 8,51

2.2.4 Besondere Umstände

2.2.4.1 Jahreszeiten

Die Jahreszeiten sind wie folgt definiert:

- Winter: 01. Dezember – 28./29. Februar
- Frühling: 01. März – 31. Mai
- Sommer: 01. Juni – 31. August
- Herbst: 01. September – 30. November

2.2.4.2 COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemie

Der durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte Notstand wurde von der WHO am 30.01.2020 ausgerufen und am 05.05.2023 für beendet erklärt. Seit dem 01.06.2023 ist die Erkrankung in Österreich nicht mehr meldepflichtig [61]. Die Visiten, die während der Pandemie erfolgt sind, beziehen sich in dieser Arbeit auf den Zeitraum 01.02.2020 bis 01.06.2023.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Die Eigenschaften und klinischen Parameter des Patient*innenkollektivs sind in Tabelle 2 dargestellt (n = 104). Mit 93,3 % (n = 97) ist die Mehrheit der Betroffenen weiblich (Frauen: Männer = 14:1). Die Patient*innen sind durchschnittlich 59 (\pm 12) Jahre alt und sind im Mittel seit sechs Jahren [Spannweite, 0 – 23] krank. Bei 11,5 % (n = 12) der Patient*innen wurde das PSS in einem Alter von \leq 35 Jahren (Early-Onset) diagnostiziert, 13,5 % (n = 14) haben ihre Diagnose mit \geq 65 Jahren (Late-Onset) erhalten. Durchschnittlich wurden die Patient*innen in einem Alter von 53 (\pm 12) Jahren mit dem PSS diagnostiziert.

Bei 88,5 % (n = 92) konnten Begleiterkrankungen festgestellt werden. Beispielsweise leiden 33,7 % (n = 35) der PSS-Patient*innen zusätzlich an einer Schilddrüsenerkrankung, 3,8 % (n = 4) haben ein MALT- Lymphom und 9,6 % (n = 10) ein Karzinom in der medizinischen Vorgeschichte. Pilocarpin, Kortison oder ein immunsuppressives Medikament wie z.B. Hydroxychloroquin, Methotrexat oder Rituximab werden von 68,3 % (n = 71) der Patient*innen eingenommen. Die Kohorte ist von Xerophthalmie und Xerostomie betroffen. Die Messungen mit USF, Saxon und Schirmer Test ergaben durchschnittlich pathologische Werte (Tabelle 3). In Tabelle 3 sind alle klinischen Werte im Vergleich nach einem, zwei und drei Jahren aufgelistet.

Tabelle 2 Demographische Daten Kohorte bei Einschluss (V0M)

(n= 104)	
Alter (Jahre)	59 \pm 12
Frauen	93,3 (97)
Männer	6,7 (7)
BMI (kg/cm²)	25,2 [15-50]
Krankheitsdauer (Jahre)	6 [0-23]
ACR Klassifikations-Score	6 [0-9]
Focus-Score	3 [0-4]
ANA positiv	78,8 (82)
Anti-Ro60/SSA positiv	76,9 (80)
Anti- La/SSB positiv	67,3 (70)
RF IgA positiv	77,1 (74)
Schilddrüsenerkrankung	33,7 (35)
MALT Lymphom	3,8 (4)
MGUS	10,6 (11)
Kardiovaskuläre Erkrankung	27,9 (29)

Anmerkung. Mittelwert \pm Standardabweichung, Median [Minimum - Maximum] und Anzahl in Prozent (absolute Anzahl)

Tabelle 3 Werte im Verlauf: nach einem (V12M), zwei (V24M) und drei (V36M) Jahren

	V0M (n=104)	V12M (n=74)	V24M (n=77)	V36M (n=49)
PSS-QoL_Gesamt	33 [6-72]	35 ±16	33 [8-68]	39,5 ±17
PSS-QoL_Physisch	15,8 ±7	15,6 ±7	15,2 ±7	18,2 ± 8
PSS-QoL_Psychosozial	18 [0-43]	19,4 ±10	17,5 [0-46]	21,3 ± 11
PSS-QoL_Trockenheit	9,6 ±4	9,4 ±5	9 [2-17]	6 [0-22]
PSS-QoL_Unbehagen	6 [0-15]	6 [0-13]	6 [0-15]	6,5 [0-24]
PSS-QoL_Auge	3 [0-8]	3 [0-7]	3 [0-7]	3 [0-7]
PSS-QoL_Mund	3[0-7]	3 [0-7]	3 [0-7]	3 [0-7]
ESSDAI	4 [0-16]	1 [0-13]	1 [0-18]	2,5 [0-20]
low activity (<5)	61,5 (64)	78,1 (57)	79,2 (61)	76 (38)
moderate/high activity (≥5)	37,5 (39)	21,9 (16)	20,8 (16)	24 (12)
PhGA	2 [0-7]	2 [0-6]	1 [0-7]	2 [0-7]
ESSPRI	4,7 [0,3-9.3]	4,4 ± 2	4,3 [0,7-9,3]	4,5 [1-9]
ESSPRI akzeptabel (<5)	54,8 (57)	55,6 (40)	54,3 (38)	54 (27)
ESSPRI non-akzeptabel (≥5)	45,2 (47)	44,4 (32)	45,7 (32)	46 (23)
ESSPRI_Trockenheit	6 [1-10]	6 [0-10]	5,2 ±2	6 [1-10]
ESSPRI_Schmerz	3 [0-9]	3,5 [0-10]	3 [0-10]	4 [0-9]
ESSPRI_Fatigue	4 [0-10]	4 [0-10]	4 [0-10]	5 [0-10]
Schirmer links mm/5min	1,0 [0-35]	0 [0-21]	0 [0-16]	0 [0-11]
Schirmer rechts mm/5min	1,0 [0-35]	0 [0-35]	0 [0-19]	0 [0-16]
Saxon g/2min	1,7 [0-5]	1,3 [0-5]	1,5 [0-5]	2,5±1,2
USF ml/5min	0,1 [0-5]	0 [0-2]	0,7 [0-2]	0,2 [0-2]
OSDI	18,7 ±10	38 ± 22	32 [0-94]	40 ± 24
XI-Score	24,5 ± 10	26 [4-41]	22,7 ± 10	24,2 ± 10
PROFAD	2,3 [0-6]	2,1 [0-6]	0 [0-1]	2,2 [0-6]
Sicca_Score	24,5 ± 10	33 [0,3-85]	32,7 [0-78]	36,2 ± 22
Sicca_Auge	31,8 [0,7-85]	32,3 [0-84]	27,6 [0-82]	28,5 [0-86]
Sicca_Mund	53,5 [0-100]	50,5 [0-97]	38,5 [0-98]	52 [0-88]
FLC- κ, mg/L	20,9 [3,9-121]	23,6 [12-87]	23 [1-101]	25 [12-76]
FLC- λ, mg/L	18,4 [2,6-124]	17,9 [8-52]	20,8 [0,1-68]	20,9 [10-58,8]
IgG, g/L	14,8 [6,51-37,20]	16,40 [6,40 -38,20]	13,90 [6,25 -40,80]	14,72 ±4,95
Kortikosteroide	4,8 (5)	2,9 (3)	3,8 (4)	2,9 (3)
Pilocarpin	50 (52)	40,4 (42)	49 (51)	30,8 (32)
Immunsuppression	34,6 (36)	21,2 (22)	24 (25)	21,2 (22)

Anmerkung. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Median [Minimum - Maximum] und Prozent (absolute Anzahl) angegeben. Immunsuppression meint die Einnahme von Quensyl, Methotrexat, Rituximab oder anderen immunsuppressiven Medikamenten.

3.1 PSS-QoL

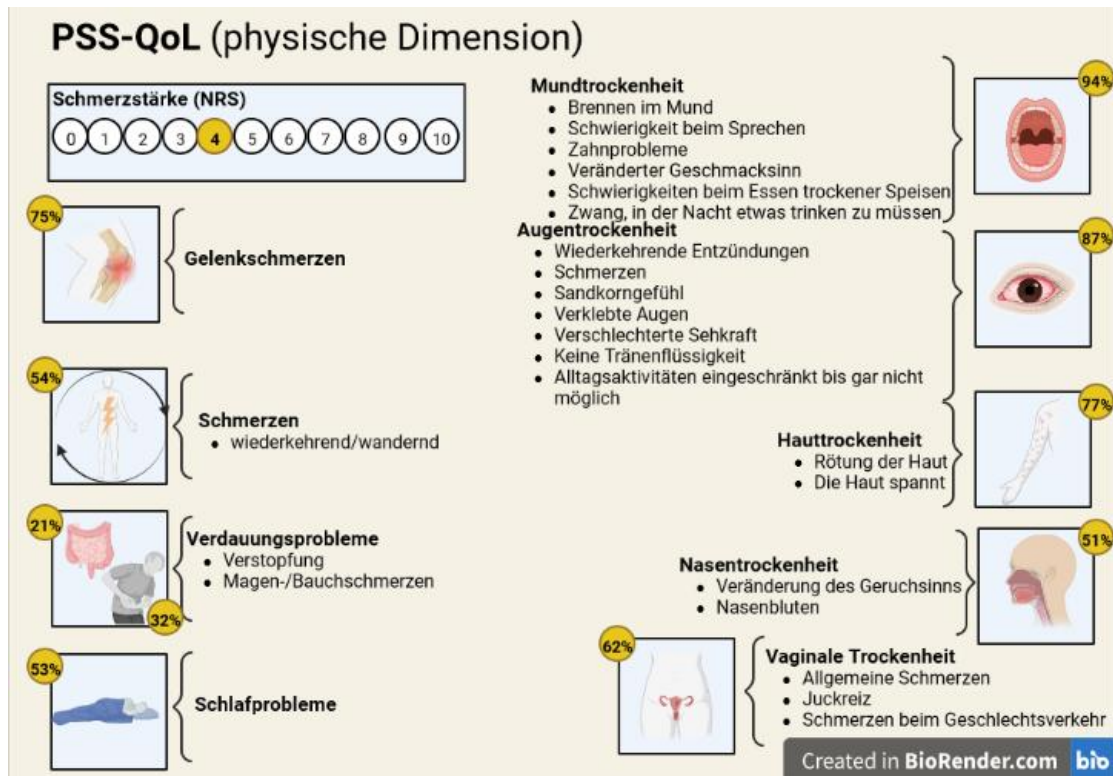
Die Erhebung der PSS-bezogenen Lebensqualität bezieht sich auf die letzten vier Wochen vor der Befragung. Die Fragen lassen sich wie bereits erwähnt in die Domänen körperlich (Trockenheit und Schmerz) und psychosozial unterteilen. In Abbildung 1 ist die Verteilung der körperlichen Aspekte visualisiert. Die Patient*innen sind am häufigsten von Mund- und Augentrockenheit betroffen. Die durchschnittliche Punktzahl der physischen Dimension beträgt 15,8 (\pm 7) Punkte. Die durchschnittliche Punktzahl der psychosozialen Dimension liegt bei 18 Punkten [Spannweite, 0 – 43]. Viele scheinen sich durch die Erkrankung eingeschränkt zu fühlen. Etwa 39 % (n = 40) geben an, dass sie „nie“ oder „selten“ Angst vor dem weiteren Verlauf ihrer Erkrankung haben, 63 % (n = 65) schaffen weniger in ihrem Alltag als vor dem Krankheitsbeginn und > 70 % (n = 76) scheinen dabei schneller zu ermüden als zuvor (für „manchmal“, „oft“ und „immer“). Insgesamt berichten etwa 66 % (n = 69), dass ihre Lebensqualität zumindest manchmal durch die Erkrankung eingeschränkt ist. Trotz der Symptomatik fühlen sich mehr als die Hälfte (n = 58) „immer“ oder „oft“ wohl in ihrem Körper. In etwa 60 - 70 % haben ebenfalls „nie“ oder nur „selten“ das Gefühl überfordert zu sein und mit ihren Beschwerden nicht ernst genommen zu werden und dabei „oft“ oder „immer“ das Gefühl haben, dass ihre Familie und/oder Freunde Verständnis für sie zeigen. Nur wenige (14 %) ziehen sich „oft“ und „immer“ zurück oder sind zu müde, um Verabredungen einzuhalten (12 %)

Der mediane PSS-QoL Gesamtscore liegt bei 33 [Spannweite, 6 - 72] Punkten. Zu diesem Zeitpunkt entsprechen 42,3 % (n = 44) der Patient*innen dem AQLS. Nach einem Jahr reduziert sich die Anzahl auf 37 % (n = 27), nach zwei Jahren steigt die Anzahl wieder an auf 42,1% (n = 32) und schließlich befinden sich nach drei Jahren 31,1 % (n = 14) der Patient*innen in dem AQLS. Die beschriebenen Änderungen des PSS-QoL erwiesen sich weder in der körperlichen noch in der psychosozialen Dimension als signifikant ($p > 0,05$). Allein der PSS-QoL_Trockenheit zeigt im Verlauf einen signifikanten Unterschied ($V0M = 9,6 (\pm 4)$, $V36M = 6$ [Spannweite, 0 - 23], $p < 0,001$). Der mediane PSS-QoL_Gesamt bewegt sich im Beobachtungszeitraum etwa zwischen 30 bis 40 Punkten. Tendenziell nimmt der Wert im Zeitverlauf zu. Die spezifischen Betrachtungen Physisch, Psychosozial und Trockenheit zeigen einen eher konstanten Verlauf, aber in der Tendenz auch eine zunehmende Punktzahl, siehe in den Abbildungen 2 - 5.

Aus der differenzierten Betrachtung, der Patient*innen, die zu allen Visiten (bis einschließlich V36M) den PSS-QoL Fragebogen beantwortet haben, ergibt sich ebenfalls

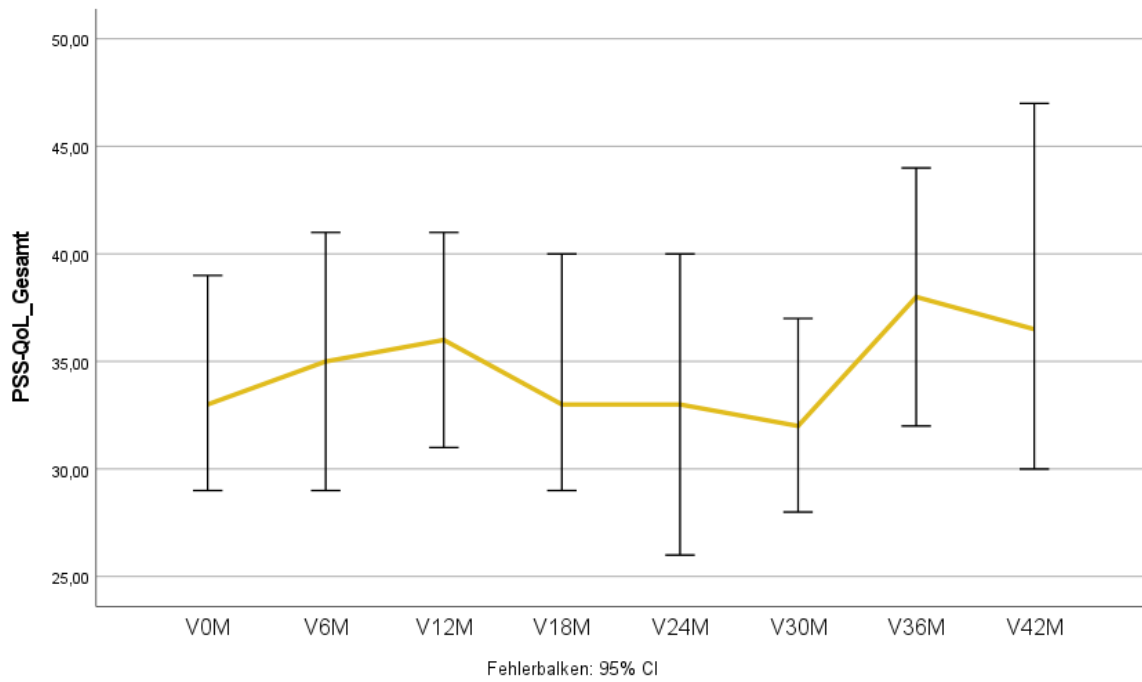
kein signifikanter Unterschied im PSS-QoL_Gesamt. Auch die Analyse von Patient*innen, die zu Beginn der Betrachtung über dem durchschnittlichen Gesamtwert von 33 Punkten liegen, zeigt sich keine signifikante Änderung im Verlauf.

Abbildung 1 PSS-QoL: Physische Dimension



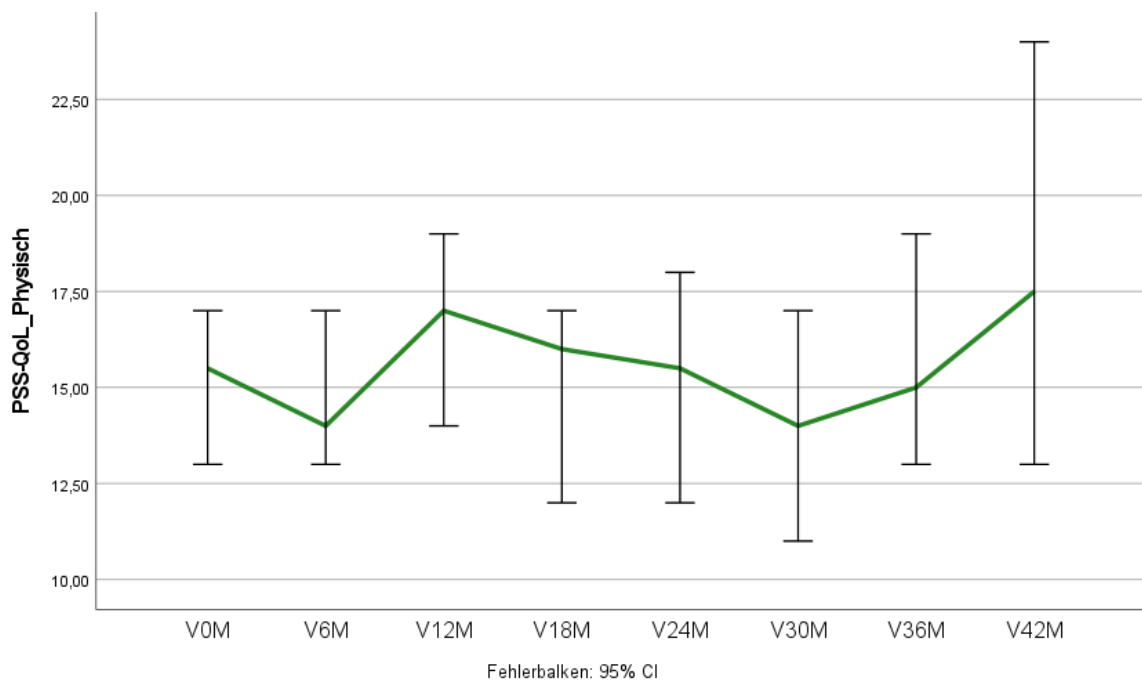
Anmerkung. NRS: Median in Gelb markiert; Häufigkeit in % (n = 104), gelb markiert. /Adaptiert von "Human Internal Organs", von BioRender.com (2022). Abgerufen bei <https://app.biorender.com/biorender-templates> [62]

Abbildung 2 PSS-QoL_Gesamt



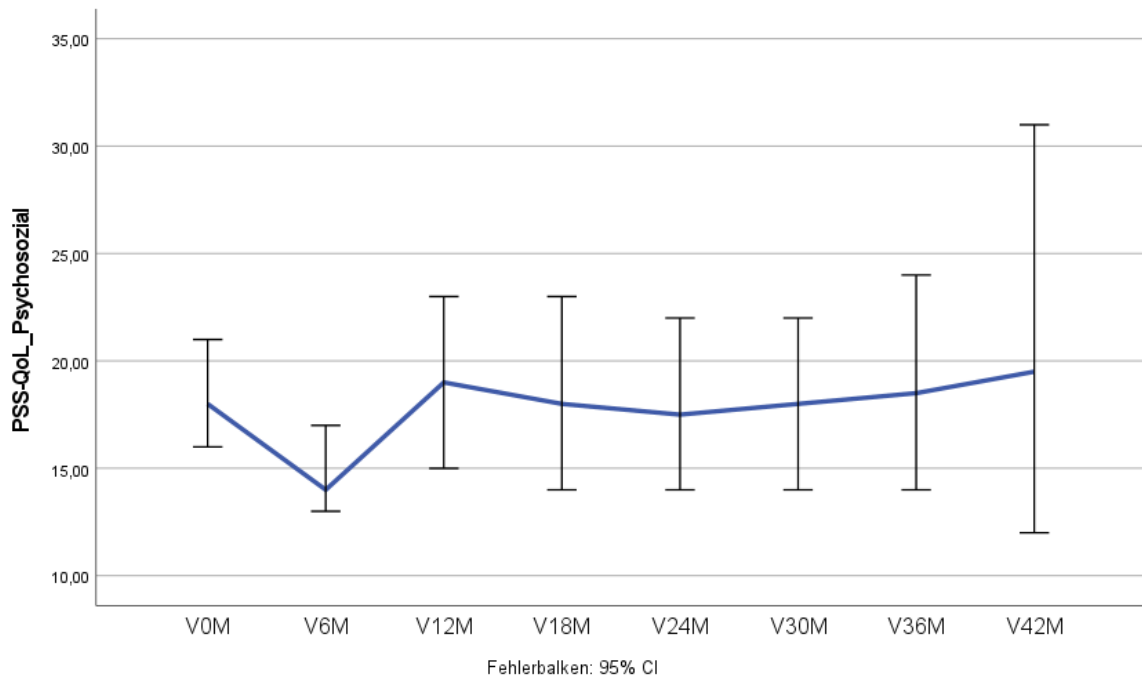
Anmerkung. Median im Verlauf mit 95% Konfidenzintervall Fehlerbalken im Beobachtungszeitraum

Abbildung 3 PSS-QoL_Physisch



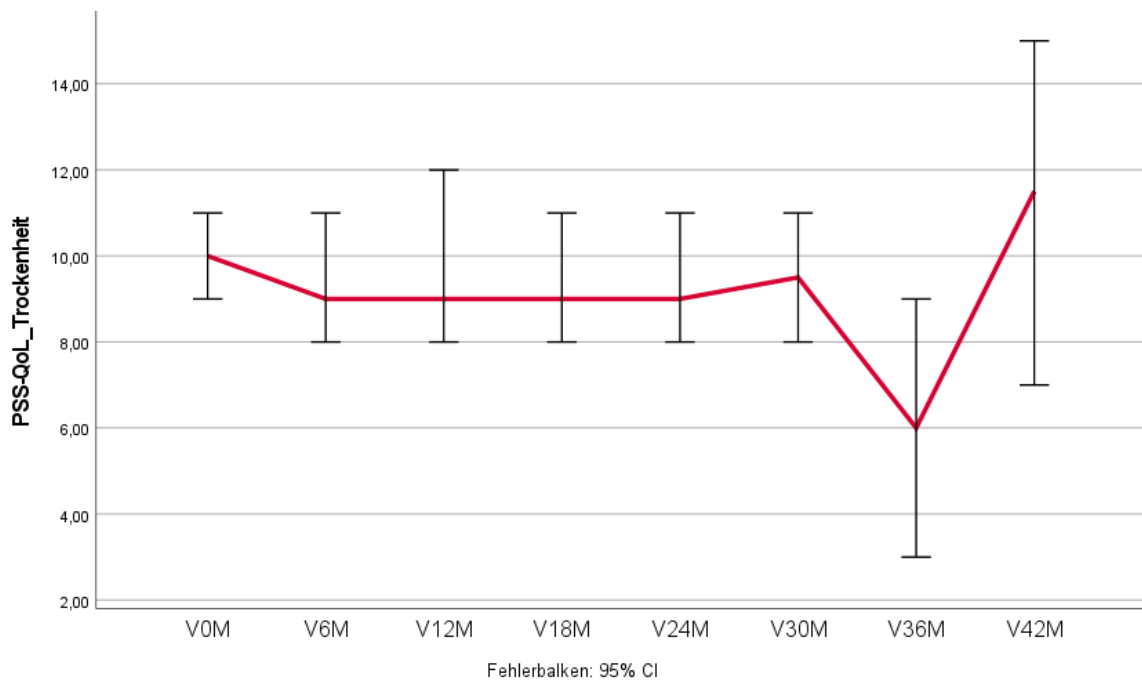
Anmerkung. Median im Verlauf mit 95% Konfidenzintervall Fehlerbalken im Beobachtungszeitraum

Abbildung 4 PSS-QoL_Psychosozial



Anmerkung. Median im Verlauf mit 95% Konfidenzintervall Fehlerbalken im Beobachtungszeitraum

Abbildung 5 PSS-QoL_Trockenheit



Anmerkung. Median im Verlauf mit 95% Konfidenzintervall Fehlerbalken im Beobachtungszeitraum

3.1.1 PSS-QoL Change

Aus den Berechnungen des PSS-QoL Change bezogen auf den PSS-QoL_Gesamt, _Psychisch und _Psychosozial und den MDC-Grenzwerten ließ sich die Kohorte in folgende Gruppen einteilen:

- besser \leq - MDC
- -MDC < gleich < MDC
- schlechter \geq MDC

In Tabelle 4 ist die Verteilung der Gruppen dargestellt. Es wird deutlich, dass der größte Anteil der Patient*innen keine Veränderung erfahren hat und „gleich“ bleibt. Bei allen drei betrachteten PSS-QoL Dimensionen sieht man nach zwei Jahren (V24M), dass ein größerer Anteil eine Besserung erlebt als eine Verschlechterung. Nach drei Jahren (V36M) zeigt sich in allen drei Dimensionen für gleich viele oder mehr Patient*innen eine „schlechter“ - Änderung, als dass es sich in Richtung „besser“ ändert.

Der paarweise Vergleich zeigt nur in wenigen Variablen signifikante Unterschiede (Tabelle 5).

Tabelle 4 PSS-QoL Change: Verteilung

	gleich	besser	schlechter
Nach einem Jahr (V12M)			
PSS-QoL Change_Gesamt	58,7 (61)	5,8 (6)	5,8 (6)
PSS-QoL Change_Physisch	64,4 (67)	3,8 (4)	1,9(2)
PSS-QoL Change_Psychosozial	56,7 (59)	5,8 (6)	7,7 (8)
Nach 2 Jahren (V24M)			
PSS-QoL Change_Gesamt	52,9 (55)	13,5 (14)	6,7 (7)
PSS-QoL Change_Physisch	60,6 (63)	7,7 (8)	4,8 (5)
PSS-QoL Change_Psychosozial	50,0 (52)	13,5 (14)	9,6 (10)
Nach 3 Jahren (V36M)			
PSS-QoL Change_Gesamt	31,7 (33)	5,8 (6)	5,8 (6)
PSS-QoL Change_Physisch	33,7 (35)	3,8 (4)	5,8 (6)
PSS-QoL Change_Psychosozial	36,5 (38)	4,8 (5)	6,7 (5)

Anmerkung. Anzahl in Prozent (absolute Anzahl), n = 104

Tabelle 5 PSS-QoL Change: signifikante Variablen

	PSS-QoL Change 1	N	Mittelwert/Median	p Value Vergleich (Kruskal-Wallis)	Paarweise-vergleich	p-Value
Lymphozyten	besser	3	1,3 ±0,6	0,011	besser-gleich	0,043
	gleich	41	1,4 ±0,4		besser-schlechter	0,003
	schlechter	4	1,7 ±0,5		gleich-schlechter	0,047

	PSS-QoL Change 3	N	Mittelwert/Median	p Value Vergleich (Kruskal-Wallis)	Paarweise-vergleich	p-Value
C3	besser	3	1,383 ±0,2	0,036	gleich -besser	0,145
	gleich	27	0,990 [0,7-2]		gleich-schlechter	0,018
	schlechter	5	1,318 ±0,3		besser-schlechter	0,553

Anmerkung. Ergebnisse angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, Median [Minimum - Maximum]

3.1.2 AQLS

Bei akzeptablem PSS-QoL sind der ESSDAI, der GBA, IgG und der RF IgA signifikant höher als bei nicht akzeptablen, hohen Werten im PSS-QoL. Der ESSPRI und der Sicca-Score hingegen sind als subjektives Maß niedriger, wenn auch der PSS-QoL akzeptabel niedrig ist (Tabelle 6).

Tabelle 6 Vergleich: AQLS

	AQLS		p Value
	PSS-QoL nicht akzeptabel (> 29,5)	PSS-QoL akzeptabel (≤29,5)	
PSS-QoL_Gesamt	43 [30-72]	23 [6-29]	0,000
ESSPRI_Trockenheit	7 [3-10]	4 [1-8]	<0,001
ESSPRI_Schmerz	4,8 ±2	1 [0-8]	<0,001
ESSPRI_Fatigue	5,7 ±2	2 [0-9]	<0,001
ESSDAI	3 [0-16]	4 [0-11]	<0,001
ESSPRI	5,8 ±2	2,7 [0,3-8]	<0,001
GBA	3 [1-7]	2 [0-5]	0,002
Sicca-Score	46,9 ±19	25,1 ±16	<0,001
Sicca_Auge	44,4 ±22	23,3 ±16	<0,001
IgG	12,8 [7-37]	17 ±5	0,004
RF IgA	18,5 [1-500]	101,5 [1-500]	0,001

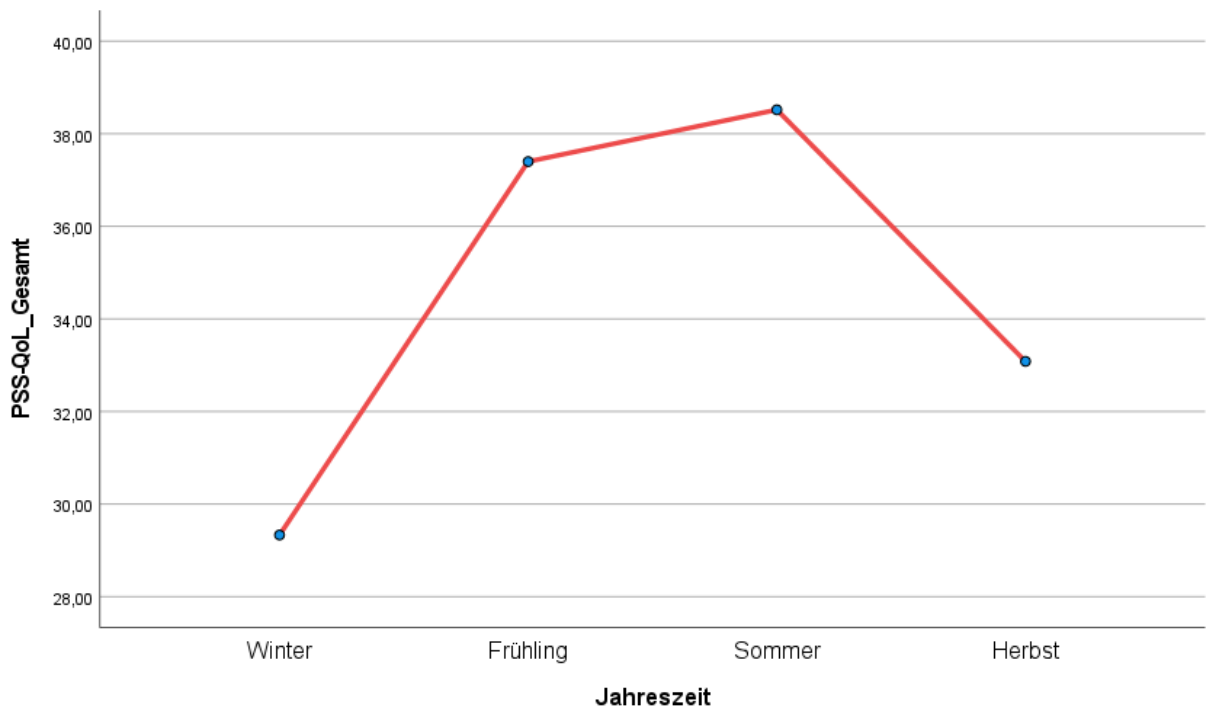
	AQLS V36M		p Value
	PSS-QoL nicht akzeptabel (> 29,5)	PSS-QoL akzeptabel (≤29,5)	
PSS-QoL_Gesamt	44 [31-72]	21,1 ±7	0,000
ESSPRI_Trockenheit	7 [1-10]	3,9 ±2	<0,001
ESSPRI_Schmerz	6 [2-9]	1,5 [0-5]	<0,001
ESSPRI_Fatigue	6,1±2	2 [0-7]	<0,001
ESSPRI	6,1 ±2	2,3 [1-6]	<0,001
OSDIges	48,9 ±24	23,5 [8-46]	<0,001
PROFAD	3,3 ±1	0,6 [0-2]	<0,001
Sicca-Score	44,9 ±22	20,1 ±14	<0,001

Sicca_Auge	40,9 ±24	18,6 ±13	0,002
Sicca Mund	61 [0-88]	32,5 ±27	0,027
XI-Score	26,9 ±10	20,7 ±7	0,041
RF IgA	19,5 [1-500]	174,5 [1-500]	0,010

3.1.3 Besondere Umstände

Der PSS-QoL_Gesamt zeigt keinen signifikanten jahreszeitlichen Unterschied ($p = 0,323$). In Abbildung 6 ist der saisonale Verlauf dargestellt. Im Frühling sowie im Sommer sind die Werte durchschnittlich höher als im Winter und Herbst (Frühling: $37,4 \pm 17$ Pkt.; Sommer: $28,5 \pm 14$ Pkt. vs. Herbst $33,1 \pm 17$ Pkt.; Winter: $29,3 \pm 17$ Pkt., $p > 0,05$).

Abbildung 6 PSS-QoL: Jahreszeiten



Anmerkung. Mittelwerte des PSS-QoL_Gesamt in Abhängigkeit zur Jahreszeit

Der Vergleich des PSS-QoL_Gesamt vor und während der COVID-19 Pandemie (bei Einschluss: $35,6 \pm 17$ Pkt. vs. _ V24M: 33 Spannweite [8-68] Pkt.; _ V36M: 38,5 Spannweite [7-72] Pkt.; $p = 0,05$) zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Der Visitenmonat V24M beinhaltet Visiten der Jahre 2020 - 2022 und V36M Visiten der Jahre 2021 - 2022.

3.2 ESSPRI

Bei der Patient*innen-Befragung (ESSPRI) ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 4,7 [Spannweite, 0,3 - 9,3]. Wobei 54,8 % (n = 57) einen annehmbaren Symptomzustand haben und 45,2 % (n = 47) eine als nicht mehr annehmbar kategorisierte Symptomatik aufweisen (Tabelle 3). Der ESSPRI Fragebogen bestätigt die Annahme, dass die Patient*innen hauptsächlich von der Trockenheit betroffen sind (ESSPRI_Trockenheit). Am häufigsten wurde eine Stärke von 6 gewählt. Schmerzen und Müdigkeit scheinen eher weniger ausgeprägt zu sein. Durchschnittlich liegt der ESSPRI < 5 , d.h. dass die Symptome als noch akzeptabel einzuschätzen sind. Bei der Erhebung nach einem Jahr wurde der ESSPRI von 72 (V12M), nach zwei Jahren von 70 (V24M) und nach drei Jahren (V36M) von 50 Patient*innen einbezogen (V12M). Zu allen Zeitpunkten steht die Trockenheit im Zentrum. Der ESSPRI bleibt konstant bei durchschnittlich < 5 . In Tabelle 3 sind die einzelnen Werte im Verlauf dargestellt. Eine Änderung von > 1 , im Sinne einer „relevanten positiven Veränderung“, kann nicht beobachtet werden.

3.3 Krankheitsaktivität

3.3.1 ESSDAI

Die ermittelte Krankheitsaktivität (ESSDAI) beträgt beim Einschluss im Median 4 [Spannweite, 0 - 16]. Bei der Einteilung der Kohorte in drei bzw. zwei Aktivitätslevel ergibt sich, dass 61,5 % (n = 64) eine geringe Aktivität und damit einen Gesamt ESSDAI < 5 haben. 37,5 % (n = 39) der Patient*innen können in die moderate bis hochaktive Gruppe eingeteilt werden, da ihr Gesamtwert ≥ 5 liegt (Tabelle 3).

Die erste Erhebung des ESSDAI ergibt, dass auf allen Domänen „keine Aktivität“ am häufigsten angegeben wurde. In den Domänen 1- 10 haben jeweils über 80 % keine aktive Organbeteiligung. In Abbildung 7 ist die Häufigkeit in den 12 Domänen bei Einschluss dargestellt.

Aus Abbildung 8 werden die ESSDAI Gesamtwerte im zeitlichen Verlauf ersichtlich. Es zeigt sich ein tendenziell fallender Gesamtwert. Bei der Erhebung nach einem Jahr (V12M) ändert sich die Verteilung in den unterschiedlichen Domänen kaum. Der durchschnittliche Gesamtwert ist mit 1 etwas niedriger als zuvor. In Hinblick auf die artikuläre Aktivität ändert es sich minimal. Und zwar zeigen sich nurmehr 2,7 % (n = 2) der Patient*innen mit geringer Aktivität, aber zusätzlich eine Person mit moderater Aktivität (1 - 5/ 28; klinische

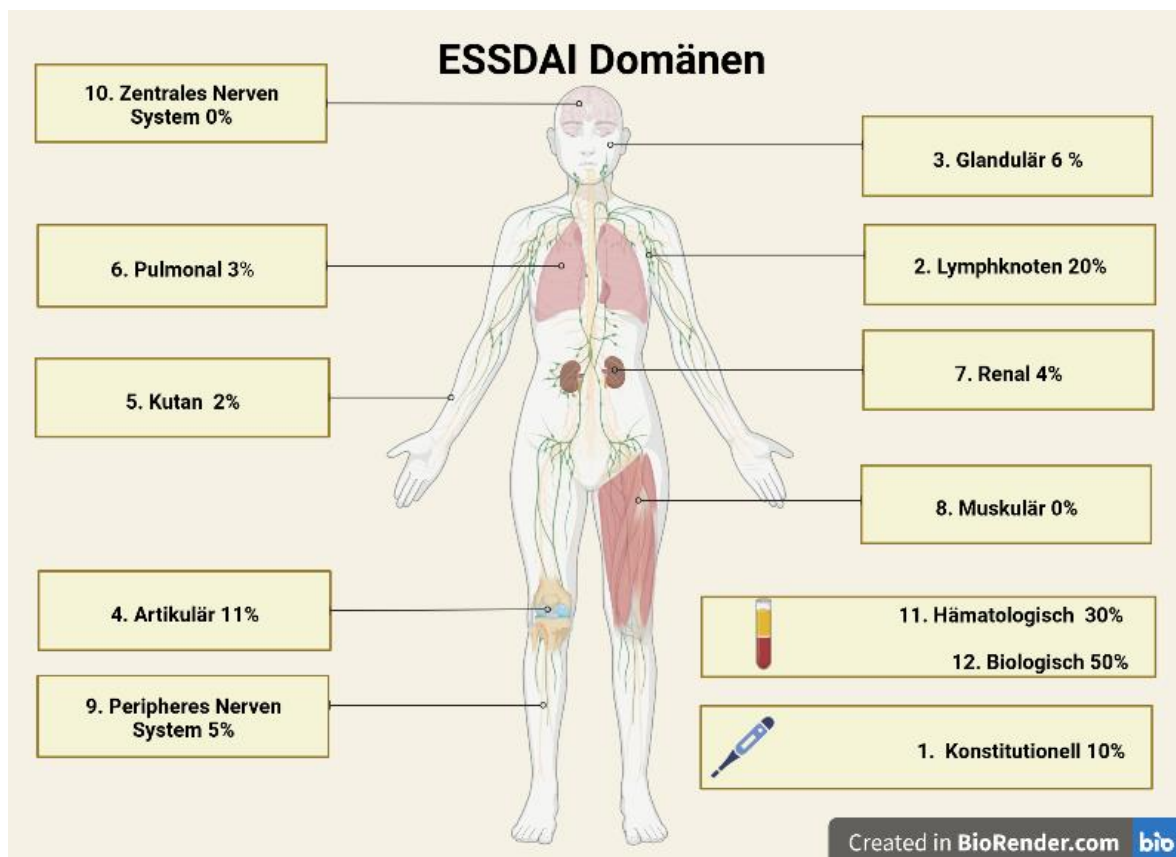
Untersuchung anhand des DAS28, Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis 28, oder Ultraschall mit Frage nach Synovitis).

Ein Jahr später (V24M) zeigt sich, dass die meisten Patient*innen in den einzelnen Domänen weiterhin kaum bis gar keine Aktivität aufweisen. Der Durchschnittliche ESSDAI liegt wieder bei 1, „geringe Aktivität“. Erneut scheinen sich bei der Organaktivierung keine großen Änderungen zu ergeben.

Der ESSDAI verhält sich 3 Jahre später (V36M) ähnlich. Die artikuläre Domäne sticht heraus. Es zeigt sich ein leichter Anstieg auf etwa 6 % (n = 3) der Patient*innen mit moderatem Aktivitätslevel. Insgesamt wurde bei 16 % (n = 8) eine geringe bis moderate inflammatorische Arthralgie festgestellt.

Nach dreieinhalb Jahren (V42M) besteht in den Domänen 1 - 11 in > 90 % (n = 21) keine Aktivität. In der 12. Domäne bleibt die Verteilung gleich. Bei etwa 35 % (n = 8) der Patient*innen wurde eine geringe und bei 26 % (n = 6) eine moderate biologische Aktivität festgestellt.

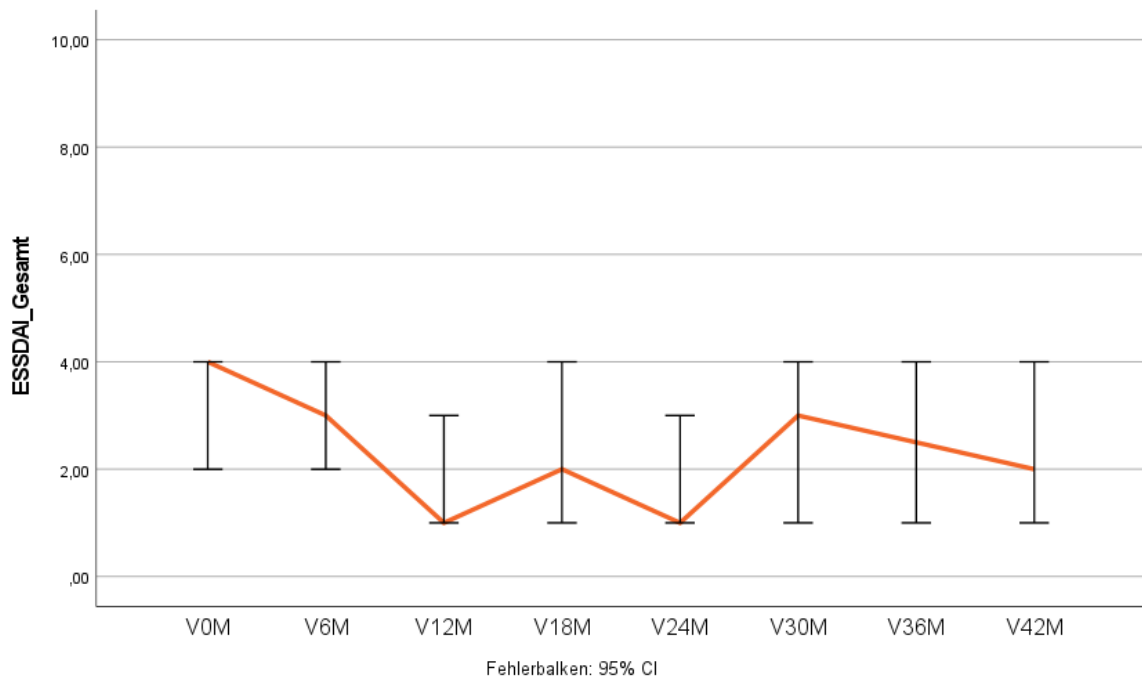
Abbildung 7 ESSDAI Domänen



Anmerkung. Erhebung der 12 organspezifischen Domänen des ESSDAI zu Beginn der Befragung (n = 104); 1. Konstitutionelle Symptome: Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust; 2. Lymphknoten: Lymphadenopathie oder Splenomegalie oder B-Zell Proliferation; 3. Glandulär: Schwellung der

Speicheldrüse(n) und/oder Tränendrüse(n); 4. Artikulär: Arthralgien, Morgensteifigkeit, Synovitis; 5. Kutan: Erythema multiforma, Vaskulitis, Purpura oder kutaner Lupus; 6. Pulmonal: chronische Bronchitis oder interstitielle Lungenerkrankung; 7. Renal: Zeichen von interstitieller Nephritis oder Glomerulonephritis; 8. Muskulär: Myositis mit Schmerz oder Schwäche; 9. PNS: Polyneuropathie; 10. ZNS: Optikusneuritis, Beeinträchtigung andere Hirnnerven, zerebrale Vaskulitis, Demyelinisierung oder lymphozytäre Meningitis; 11. Hämatologisch: Zytopenien; 12. Biologisch: IgG oder Gammaglobulin Erhöhung, Komplementerniedrigung, Kryoglobulinämie, neu einsetzende Hypogammaglobulinämie / Adaptiert von "Internal Organs with Callouts (Layout)", von BioRender.com (2022). Abgerufen bei <https://app.biorender.com/biorender-templates> [62] Häufigkeit in % (n = 104)

Abbildung 8 ESSDAI_Gesamt



Anmerkung. Median im Verlauf mit Angabe des 95% Konfidenzintervall Fehlerbalken im Beobachtungszeitraum

3.4 Subgruppen Analyse

Die folgende Auswertung zeigt nur die signifikanten Ergebnisse der Subgruppenvergleiche.

3.4.1 Onset

Die Kohorte lässt sich in drei Altersgruppen einteilen (Alter bei Krankheitsbeginn). So ergeben sich die folgenden Gruppen:

- Gruppe 1 ≤ 35 Jahren (Early-Onset); 11,5 % (n = 12)

- Gruppe 2 = 36-64; 13,5 % (n = 14)
- Gruppe 3 \geq 65 Jahre (Late-Onset); 75 % (n = 78)

Es zeigt sich, dass die Erkrankten mit einem Late-Onset (Gruppe 3) ihre Lebensqualität subjektiv als eingeschränkter einschätzen als Gruppe 1 und 2. Hier handelt es sich um die Werte des PSS-QoL_Gesamt, (43,9 \pm 18), _Mund (3,9 \pm 2) und _Unbehagen (7,9 \pm 4), ESSPRI (5,8 \pm 3), _Trockenheit (8; Spannweite, [3 - 10]), _Schmerz (4,7 \pm 3), und dem PROFAD (3 Spannweite, [0 - 4]). Anders verhält es sich bei dem XI-Score (25,9 \pm 9) und dem OSDI_Gesamt (20,2 \pm 10). Bei diesen Fragebögen sind die Werte für die Gruppe 2 am höchsten. Bei der immunologischen Aktivität zeigen sich die höchsten Werte für Gruppe 1 (RF IgA = 500; Spannweite, [1 - 500], IgG = 19,76 \pm 6 und Fokus-Score = 3; Spannweite, [2 - 4]). Tabelle 7 zeigt den paarweise Vergleich (Kruskal-Wallis-Test) und deren Signifikanz.

Tabelle 7 Subgruppenanalyse: Onset

	Onset	n	Mittelwert/Median	p-Value Kruskal Wallis	Paarweise	p-Value
PSS-QoL_Gesamt	\leq35 Jahre	12	15,5 [6-61]	0,005	1.-2.	0,004
	36-64 Jahre	78	33 [9-68]		1.-3.	0,002
	\geq 65 Jahre	14	43,9 \pm18		2.-3.	0,240
PSS-QoL_Mund	\leq35 Jahre	12	2 [1-6]	0,021	1.-2.	0,027
	36-64 Jahre	78	3 [0-7]		1.-3.	0,006
	\geq 65 Jahre	14	3,9 \pm2		2.-3.	0,176
PSS-QoL_Unbehagen	\leq35 Jahre	12	2 [0-11]	<0,001	1.-2.	<0,001
	36-64 Jahre	78	7 [0-13]		1.-3.	<0,001
	\geq 65 Jahre	14	7,9 \pm4		2.-3.	0,216
ESSPRI_Trockenheit	\leq35 Jahre	12	4,3 \pm2	0,036	1.-2.	0,056
	36-64 Jahre	78	6 [1-10]		1.-3.	0,010
	\geq 65 Jahre	14	8 [3-10]		2.-3.	0,149
ESSPRI_Schmerz	\leq35 Jahre	12	1 [0-6]	<0,001	1.-2.	<0,001
	36-64 Jahre	78	4 [0-9]		1.-3.	<0,001
	\geq 65 Jahre	14	4,7 \pm3		2.-3.	0,262
ESSPRI	\leq35 Jahre	12	2,9 \pm2	0,006	1.-2.	0,014
	36-64 Jahre	78	4,7 [0-9]		1.-3.	0,002
	\geq 65 Jahre	14	5,8 \pm3		2.-3.	0,100
RF IgA	\leq35 Jahre	11	500 [1-500]		3.-2.	0,003

	36-64 Jahre	72	57,5 [1-500]	<0,001	3.-1.	<0,001
	≥ 65 Jahre	13	1 [1-102]		2.-1.	0,027
IgG	≤35 Jahre	10	19,76 ±6	0,014	3.-2.	0,102
	36-64 Jahre	74	14,80 [7-34]		3.-1.	0,003
	≥ 65 Jahre	14	12,25 [7-37]		2.-1.	0,030
PROFAD	≤35 Jahre	12	0,6 [0-5]	0,045	1.-2.	0,027
	36-64 Jahre	75	2,4 [0-6]		1.-3.	0,065
	≥ 65 Jahre	11	3 ±2		2.-3.	0,100
Fokus score	≤35 Jahre	8	3 [2-4]	0,045	3.-2.	0,016
	36-64 Jahre	55	3 [0-4]		3.-1.	0,057
	≥ 65 Jahre	11	2 [1-3]		2.-1.	0,821
XI-Score	≤35 Jahre	12	17 ±9	0,010	1.-3.	0,063
	36-64 Jahre	76	25,9 ±9		1.-2.	0,002
	≥ 65 Jahre	11	23,9 ±10		3.-2.	0,555
OSDI gesamt	≤35 Jahre	12	7 [2-33]	0,012	1.-3.	0,121
	36-64 Jahre	76	20,2 ±10		1.-2.	0,003
	≥ 65 Jahre	11	17 ±8		3.-2.	0,415

Anmerkung Mittelwert ± Standardabweichung, Median [Minimum - Maximum]. Paarweise Vergleich mittels Kruskal Wallis Test. Signifikanz: **p-Value ≤ 0,05**

3.4.2 Alter

Die Kohorte lässt sich in drei Altersgruppen einteilen (Alter bei Einschluss). So ergeben sich die folgenden Gruppen:

- Gruppe 1 ≤ 50 Jahre; 23,1 % (n = 24)
- Gruppe 2 = 51 - 69 Jahre; 56,7 % (n = 59)
- Gruppe 3 ≥ 70 Jahre; 20,2 % (n = 21)

In Tabelle 8 ist der Vergleich der Gruppen dargestellt. Der Vergleich der Altersgruppen zeigt für den PSS-QoL_Gesamt, den PSS-QoL_Physisch und den PSS-QoL_Psychosozial signifikante Unterschiede. Der paarweise Vergleich (Kruskal-Wallis-Test) des PSS-QoL_Gesamt zeigt jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und den anderen Gruppen (≥ 70 Jahre: 34 Spannweite, [12 - 72], p = 0,035 vs. 51 - 69 Jahre: 35 Spannweite [11 - 68], p = 0,000). Auch für den PSS-QoL_Physisch ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bzw. 3. (≥ 70 Jahre: 16,5 ±7, p = 0,002 vs. 51 - 69 Jahre: 17,3 ±7, p = 0,000). Beim PSS-QoL_Psychosozial ergibt sich der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 (p = 0,004).

Tabelle 8 Subgruppenanalyse: Alter

	Altersgruppen	n	Mittelwert/Median	p-Value Kruskal Wallis	Paarweise Vergleich	p-Value
PSS-QoL_Gesamt	≤50 Jahre	24	18,5 [6-61]	0,002	1.-2.	0,001
	51-69 Jahre	43	35 [11-68]		1.-3.	0,001
	≥ 70 Jahre	37	34 [12-72]		2.-3.	0,925
PSS-QoL_Physisch	≤50 Jahre	24	9,5 [2-27]	0,010	1.-3.	0,014
	51-69 Jahre	43	17,3 ±7		1.-2.	0,003
	≥ 70 Jahre	37	16,5 ±7		3.-2.	0,638
PSS-QoL_Psychosozial	≤50 Jahre	24	13,4 ±10	<0,001	1.-2.	0,001
	51-69 Jahre	43	20 [4-38]		1.-3.	0,000
	≥ 70 Jahre	37	23 ±10		2.-3.	0,620
RF IgA	≤50 Jahre	21	500 [1-500]	<0,001	3.-2.	0,008
	51-69 Jahre	39	59 [1-500]		3.-1.	<0,001
	≥ 70 Jahre	36	11 [1-500]		2.-1.	0,020
IgG	≤50 Jahre	22	18,65 ±6	<0,001	3.-2.	0,006
	51-69 Jahre	41	15,20 [7-34]		3.-1.	<0,001
	≥ 70 Jahre	35	11,70 [7-37]		2.-1.	0,075

Anmerkung Mittelwert ± Standardabweichung, Median [Minimum - Maximum]. Paarweise Vergleich mittels Kruskal Wallis Test. Signifikanz: **p-Value ≤ 0,05**

3.4.3 Krankheitsdauer

Die Kohorte lässt sich anhand der Krankheitsdauer (= Erstdiagnose bis Einschlussdatum) in die folgenden drei Gruppen einteilen:

- Gruppe 1 < 5 Jahre; 44,2 % (n = 46)
- Gruppe 2 = 5 bis 10 Jahre; 37,5 % (n = 39)
- Gruppe 3 > 10 Jahre; 18,3 % (n = 19)

Tabelle 9 zeigt nur die signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. In dieser Subgruppenanalyse zeigt sich für den ESSDAI ein signifikanter Unterschied (p = 0,003). Dieser betrifft Patient*innen aus Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 3 (p = 0,024) und im Vergleich zur Gruppe 1 (p = 0,006). Auch für den IgG-Wert gibt es unter den Gruppen signifikante Unterschiede (p = 0,032). Der Unterschied betrifft nur die Gruppe 2 verglichen mit Gruppe 1 (p = 0,009).

Tabelle 9 Subgruppenanalyse: Krankheitsdauer

	Krankheitsdauer	n	Mittelwert/Median	p -Value Kruskal Wallis	Paarweise Vergleich	p-Value
ESSDAI	< 5 Jahre	46	4 [0-16]	0,003	2.-1.	0,002
	5-10 Jahre	39	1 [0-14]		2.-3.	0,008
	> 10 Jahre	19	5 [0-10]		1.-3.	0,808
IgG	< 5 Jahre	36	15,5 [8-37]		2.-3.	0,191

5-10 Jahre	23	13,3 ±5	0,032	2.-1.	0,009
> 10 Jahre	14	15,6 ±5			

Anmerkung Mittelwert ± Standardabweichung, Median [Minimum - Maximum]. Paarweise Vergleich mittels Kruskal Wallis Test. Signifikanz: **p-Value ≤ 0,05**

3.4.4 Symptombdauer

Bei 81 Patient*innen ist das Auftreten von Symptomen vor der Diagnose dokumentiert. Die Kohorte lässt sich anhand der Symptombdauer (Auftreten der ersten Sicca Symptome bis zum Einschluss) in die folgenden drei Gruppen einteilen:

- Gruppe 1 < 10 Jahre; 40,7 % (n = 33)
- Gruppe 2 = 10 - 20 Jahre; 48,1% (n = 39)
- Gruppe 3 > 20 Jahre; 11,1 % (n = 9)

Die durchschnittliche Symptombdauer beträgt 11,4 (± 7) Jahre. Betrachtet man die Werte aller Gruppen paarweise im Vergleich (Kruskal-Wallis-Test) zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

3.5 Immunologische Aktivität

Bei Patient*innen mit geringerer immunologischer Aktivität, d.h. RF IgA < 20 U/ml und IgG ≤ 16 U/ml, scheint die Lebensqualität mehr eingeschränkt zu sein. Es zeigen sich signifikant höhere Scores im PSS-QoL und ESSPRI (siehe Tabellen 7 und 8).

Bei erhöhten FLC-Kappa und -Lambda (FLC- κ >19,40 mg/L, FLC- λ >26,30 mg/L) zeigen sich signifikant niedrigere Werte in der objektiven Messung der Trockenheit (Tabellen 10 - 12).

Tabelle 10 Vergleich: Rheumafaktor IgA

	Rheumafaktor IgA		p Value
	positiv (>20 U/ml)	negativ (≤20 U/ml)	
PSS-QoL_Gesamt	29,5 [6-68]	46 [12-72]	0,002
PSS-QoL_Psychosozial	16 [0-40]	29,5 [6-43]	0,002
PSS-QoL_Physisch	14,6 ±7	18,5 ±7	0,019
PSS-QoL_Unbehagen	5 [0-13]	9 [0-15]	0,005
ESSDAI	4 [0-15]	1 [0-6]	0,006
ESSPRI	4,2 [0-9]	5,7 [2-9]	0,026
ESSPRI_Trockenheit	6 [1-10]	7 [3-10]	0,009
Schirmer Test li	1 [0-35]	12 [0-35]	0,011
Saxon	1,5 [0-5]	2,1 [1-4]	0,042
PROFAD	1,8 [0-6]	3,2 [0-6]	0,019
Alter	58 ±11	64 ±12	0,036
FLC- λ	20,85 [3-124]	13,60 [7-26]	0,005
C4	0,17 ±0,1	0,22 ±0,1	0,010

Rheumafaktor IgA_V36M			
	positiv (>20 U/ml)	negativ (≤20 U/ml)	p Value
PSS-QoL_Gesamt	32,7 ±15	49,3 ±20	0,011
PSS-QoL_Trockenheit	9,6 ±5	14,1 ±5	0,007
PSS-QoL_Psychosozial	17 ±9	26,7 ±13	0,009
PSS-QoL_Physisch	15,8 ±8	22,6 ±8	0,029
PSS-QoL_Unbehagen	5 [0-24]	10,5 [0-13]	0,028
ESSPRI	4 ±2	7,3 [2-9]	0,011
ESSPRI_Schmerz	3,4 ±2	6 [0-9]	0,015
ESSPRI_Fatigue	3,7 ±2	6,9 ±3	0,001
ESSPRI_Trockenheit	4,9 ±2	7,5 ±1	<0,001
OSDI	31 ±19	50,5 ±26	0,017
PROFAD	1,9 ±1	4,5 [0-6]	0,007
FLC- κ	28,80 [16-76]	28,13 ±4	<0,001
FLC- λ	23,20 [12-59]	16,55 ±4	0,001
IgG	16,36 ±4	11,05 ±3	<0,001
RF IgM	32 [8-200]	11,4 ±4	<0,001

Anmerkung. Mann Whitney U Test und T-Test, fett gedruckt = signifikant, Median [Min. - Max.], Mittelwert ± Standardabweichung, Werte V0M

Tabelle 11 Vergleich: Immunglobulin G

Immunglobulin G			
	positiv (>16 U/ml)	negativ (≤16 U/ml)	p Value
PSS-QoL_Gesamt	27 [6-69]	37,5 [11-72]	<0,001
PSS-QoL_Trockenheit	8,6 ±4	10,5 ±4	0,024
PSS-QoL_Psychosozial	16,5 ±10	22,9 ± 11	0,003
PSS-QoL_Physisch	12 [0-32]	17,5 [6-32]	<0,001
PSS-QoL_Unbehagen	4 [0-13]	8 [0-15]	<0,001
ESSDAI	6 [1-16]	1,5 [0-14]	<0,001
ESSPRI	4,2 ±2	5,2 ±2	<0,001
ESSPRI_Trockenheit	5,3 ±2	7 [1-10]	0,022
ESSPRI_Schmerz	2 [0-8]	4,4 ±2	0,001
ESSPRI_Fatigue	3 [0-10]	5,2 ±3	0,002
Saxon	1,3 ±1	1,7 ±1	0,055
OSDI	16,7 ±11	21,8±10	0,022
PROFAD	1,5 [0-6]	2,7 [0-6]	0,008
Alter	57 ±9	61 ±11	0,003
Leukozyten	4,6 ±1	5,6 ±2	<0,001
Lymphozyten	1,3 ±0,5	1,4 [0-4]	0,044
FLC- κ	29,25 [16-102]	18,10 [9-121]	<0,001
FLC- λ	22,15 [12-124]	15,70 [7-50]	<0,001
RF IgA	423 [2-500]	8,5 [1-500]	<0,001

Immunglobulin G_V36M			
	positiv (>16 U/ml)	negativ (≤16 U/ml)	p Value
ESSPRI_Trockenheit	4,38 ±2	7 [1-9]	0,025
FLC- κ	38,48 ±18	21,65 [12-51]	0,005
FLC- λ	24,55 [17-59]	18,05 [10-50]	0,009
GBA	3,3 ±2	1,5 [0-3]	0,006

Anmerkung. Mann Whitney U Test und T-Test, fett gedruckt = signifikant, Median [Min. - Max.], Mittelwert ± Standardabweichung, Werte V0M

Tabelle 12 Vergleich: Rheumafaktor IgM

Rheumafaktor IgM			
	positiv (>14 U/ml)	negativ (≤14 U/ml)	p Value
PSS-QoL_Gesamt	28 [6-69]	39,5 [9-67]	0,036
PSS-QoL_Psychosozial	16 [0-41]	24,5 [2-40]	0,013
PSS-QoL_Unbehagen	5 ±4	7,2 ± 3	0,017
ESSDAI	5,5 ±5	3,1 ±3	0,024
Alter	58 ±10	64 ±12	0,006
FLC- λ	21,20 [12-55]	13,75 [7-50]	0,003
IgG	16,62 [9-34]	11,48 ±3	<0,001
RF IgA	116 [1-500]	1 [1-101]	<0,001
Rheumafaktor IgMV36			
	positiv (>14 U/ml)	negativ (≤14 U/ml)	p Value
ESSPRI_Fatigue	3 [0-7]	6,4 ±3	0,011
Alter	59 ±11	67 ±9	0,020
RF IgA	125 [1-500]	1 [1-154]	<0,001
C4	0,17 [0,1-0,39]	0,22 [0-0,5]	0,027
Ig G	15,87 ±5	12,25 ±4	0,021

Anmerkung. Mann Whitney U Test und T-Test, fett gedruckt = signifikant, Median [Min. - Max.], Mittelwert ± Standardabweichung, Werte V0M

Tabelle 13 Vergleich: FLC-Kappa

Freie Leichtketten Kappa			
	erhöht (>19,40 mg/L)	physiologisch (13,3-19,40 mg/L)	p Value
ESSDAI	5 [0-16]	1 [0-11]	<0,001
Schirmer Test li	0 [0-35]	8 [0-35]	0,002
Saxon	1,3 [0-3]	2,03 ±1	0,006
GBA	3 [0-7]	2 [0-4]	0,034
Leukozyten	4,6 [2,8-9,3]	5,6 ±1,6	0,020
Lymphozyten	1,3 ±0,6	1,56 ±0,6	0,006
IgG	17,30 [9-25]	11,67 ±3	<0,001
RF IgA	63 [1-500]	6,5 [1-500]	0,008
C4	0,17 ±0,07	0,20 ±0,08	0,010
Freie Leichtketten Kappa V36M			
	erhöht (>19,40 mg/L)	physiologisch (13,3-19,40 mg/L)	p Value
ESSPRI_Fatigue	4,2 ±2	6,5 ±3	0,030
IgG	15,57 ±5	11,43 ±3	0,017
RF IgM	31 [8-183]	11 [7-200]	0,023
C4	0,18 ±0,05	0,26 ±0,1	0,008
RF IgA	100,5 [1-500]	1 [1-500]	0,006

Anmerkung. Mann Whitney U Test und T-Test, fett gedruckt = signifikant, Median [Min. - Max.], Mittelwert ± Standardabweichung, Werte V0M

Tabelle 14 Vergleich : FLC-Lambda

Freie Leichtketten Lambda			
	erhöht (>26,30 mg/L)	physiologisch (5,71-26,30 mg/L)	p Value
ESSDAI	6 ±4	2 [0-16]	0,002
ESSPRI	3 [0,7-9]	5 ±2	0,033
ESSPRI_Fatigue	2 [0-10]	5 80-10]	0,018

Saxon	0,5 [0-2]	1,50 [0-4,5]	0,006
OSDI	14,2 ±9	19,9 ±10	0,031
RF IgA	329 [1-500]	21 [1-500]	0,003
IgG	21,15 ±8	13,88 ±4	<0,001
RF IgM	1,3 [0,7-10]	1,0 [0-4]	<0,001

**Freie Leichtketten Lambda
V36M**

	erhöht (>26,30 mg/L)	physiologisch (5,71-26,30 mg/L)	p Value
ESSPRI_Trockenheit	3,9 ±3	6,3 ±2	0,011
GBA	3,3 ±0,7	1 [0-5]	0,008

Anmerkung. Mann Whitney U Test und T-Test, fett gedruckt = signifikant, Median [Min. - Max.], Mittelwert ± Standardabweichung, Werte VOM

3.6 Medikation

Bei der differenzierten Betrachtung der Medikation der Patient*innen ist ein signifikanter Unterschied bei der Einnahme von Pilocarpin feststellbar. Patient*innen, die Pilocarpin einnehmen, haben durchschnittlich höhere PSS-QoL Scores und ESSPRI Werte (Tabelle 12). Der Vergleich der Gruppe Immunsuppression „Ja/Nein“ zeigt sich ein einziger signifikanter Unterschied im ESSDAI (Immunsuppression „Ja“ ESSDAI = 9 (Spannweite [0 - 15]), „Nein“ ESSDAI = 3 (Spannweite, [0 - 8], p < 0,001). Bei der Einnahme von Kortison konnte kein Unterschied gesehen werden.

Tabelle 15 Vergleich: Pilocarpin

	Pilocarpin		p Value
	ja	nein	
PSS-QoL_Gesamt	39,8 [9-72]	28 [6-69]	0,018
PSS-QoL_Trockenheit	10,6 ±4	8,5 ±4	0,016
PSS-QoL_Psychosozial	22,1 ±11	18,2 ±11	0,082
PSS-QoL_Physisch	17,7 ±7	13,7 ±7	0,007
PSS-QoL_Unbehagen	8 [0-15]	4 [0-13]	0,014
PSS-QoL_Auge	4 [0-8]	3 [0-7]	0,007
PSS-QoL_Mund	3,4 ±2	2 [0-6]	0,046
ESSPRI	5 ±2	3,3 [0,3-9]	0,039
ESSPRI_Trockenheit	6,3 ±2	6 [1-10]	0,097
ESSPRI_Schmerz	4 [0-9]	2 [0-9]	0,015
ESSPRI_Fatigue	5[0-10]	3 [0-10]	0,178
ESSDAI	2 [0-14]	4 [0-16]	0,228
Schirmer Test li	0 [0-35]	3 [0-35]	0,421
Saxon	1,5 ±1	1,5 [0,2-4]	0,280
RF IgA	26 [1-500]	61 [1-500]	0,190
RF IgM	33,5 [5-771]	22 [6-417]	0,491
IgG	12,80 [6,5-33,8]	16,30 [7,4-33,6]	0,026
FLC- κ	21,70 [8,7-63,2]	21,85 [11,1-121]	0,468
FLC- λ	18,95 [8,4-49,9]	16,40 [7,0-68,3]	0,925

Anmerkung. Mann Whitney U Test und T-Test, fett gedruckt = signifikant, Median [Min. - Max.], Mittelwert ± Standardabweichung, Werte VOM

3.7 Korrelationsanalyse

Bei der Auswertung der Daten ergaben sich mögliche Zusammenhänge mit dem PSS-QoL, die in der Korrelationsanalyse näher untersucht wurden. Nicht alle Variablen wurden analysiert. Im Folgenden sind die signifikanten Ergebnisse beschrieben und siehe Tabelle 16 für die exakten Korrelationen.

Der Onset, IgG, RF IgA, die Symptombdauer und das Alter zeigen signifikante Korrelationen ($p\text{-Value} \leq 0,01$ bzw. $\leq 0,05$) zu dem PSS-QoL. Ebenfalls ergeben sich signifikante Korrelationen jeweils zwischen IgG und den Variablen IgA, Alter und Onset.

Tabelle 16 Korrelationsanalyse

			Korrelationen				
			PSS-QoL	Onset	IgG	IgA	
Spearman-Rho	PSS-QoL	Korrelationskoeffizient	1,000	,277**	-,310**	-,156	
		Sig. (2-seitig)	.	,004	,002	,126	
		N	104	104	98	97	
	Onset	Korrelationskoeffizient	,277**	1,000	-,292**	-,160	
		Sig. (2-seitig)	,004	.	,004	,117	
		N	104	104	98	97	
	IgG	Korrelationskoeffizient	-,310**	-,292**	1,000	,399**	
		Sig. (2-seitig)	,002	,004	.	,000	
		N	98	98	98	96	
	IgA	Korrelationskoeffizient	-,156	-,160	,399**	1,000	
		Sig. (2-seitig)	,126	,117	,000	.	
		N	97	97	96	97	
				PSS-QoL	Onset	Symptom- dauer	Alter
	Spearman-Rho	PSS-QoL	Korrelationskoeffizient	1,000	,277**	,231*	,198*
			Sig. (2-seitig)	.	,004	,038	,044
N			104	104	81	104	
Onset		Korrelationskoeffizient	,277**	1,000	,173	,897**	
		Sig. (2-seitig)	,004	.	,123	,000	
		N	104	104	81	104	
Symptombdauer		Korrelationskoeffizient	,231*	,173	1,000	,105	
		Sig. (2-seitig)	,038	,123	.	,351	
		N	81	81	81	81	
Alter		Korrelationskoeffizient	,198*	,897**	,105	1,000	
		Sig. (2-seitig)	,044	,000	,351	.	
		N	104	104	81	104	

Anmerkung **Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). * Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Im Zeitraum von bis zu vier Jahren konnte in dieser Arbeit keine signifikante Veränderung der Lebensqualität der Patient*innen beobachtet werden. Alle folgenden Annahmen und Einordnungen der Ergebnisse sind unter diesem Aspekt zu betrachten. Ein zu kurzer Beobachtungszeitraum, zu geringe Anzahl an Visiten oder der Mangel an Therapiemöglichkeiten könnten dafür verantwortlich sein.

4.1.1 PSS-QoL

Die Patient*innen dieser Kohorte sind mit einem durchschnittlichen PSS-QoL_Gesamt von 33 (Spannweite, [6 - 72]) knapp über dem Grenzwert für einen akzeptablen Zustand der Lebensqualität, 42,3 % (n = 44) mit einem AQLS von $\leq 29,5$.

Die subjektiven Einschätzungen der Betroffenen sind nicht mit den objektiv erhobenen Werten assoziiert. Tarn et al. (2019) fanden einen Zusammenhang zwischen LSB (low burden, niedrigste Scores in ESSPRI und Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) und hohem Serum IgG. Die objektiven Messungen mittels USF und Schirmer zeigten sich in der DDF-Subgruppe (Trockenheit und Fatigue Dominant) am niedrigsten, beschrieben als schlechteste objektiv gemessene Drüsenfunktion [20]. Auch Lackner et al. (2021) stellten fest, dass eine geringer empfundene Trockenheit mit einer erhöhten immunologische Aktivität (IgG-, FLC und RF-IgA-Werte) assoziiert ist [34].

Patient*innen mit physiologischen immunologischen Laborwerten sind älter. Die im Alter als schlechter wahrgenommene Lebensqualität kann die Einschränkung durch Komorbiditäten widerspiegeln. Auch wenn der PSS-QoL die PSS-spezifischen Beschwerden abbildet, ist eine Überschneidung mit Symptomen anderer Erkrankungen potenziell möglich [63].

Der PSS-QoL ermöglicht den quantitativen Vergleich der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Im Zeitverlauf zeigt sich ein durchschnittlich konstanter PSS-QoL Wert. Dies ist speziell bezogen auf den PSS-QoL im Gesamten. In der körperlichen Dimension zeigt sich, dass die meisten von Trockenheit, Arthralgien, Schmerzen und Schlafproblemen betroffen sind. Patient*innen empfinden eine psychosoziale Belastung, die nicht auf allen Ebenen ausgeprägt erscheint. Das Verständnis von Angehörigen ist beispielsweise ausreichend vorhanden. Die chronische Fatigue und die beeinträchtigte Fähigkeit, im

täglichen Leben zurechtzukommen, werden als größere Belastung empfunden. In einer systematische Übersichtsarbeit zeigen Miyamoto et al. (2021), dass sich Schmerzen und Fatigue mehr auf die HRQoL der PSS-Patient*innen auswirken als die Trockenheit. Zudem stellten sie fest, dass PSS-Patient*innen Schwierigkeiten in zwischenmenschlichen Beziehungen haben und sich nicht ausreichend an Stressoren im Alltag anpassen können. Ein frühzeitiges Erkennen dieser Schwierigkeiten und eine angemessene psychologische Behandlung könnte sich daher positiv auf die HRQoL auswirken [64]. Rojas-Alcayaga et al. (2022) untersuchten die Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität und stellten fest, dass Patient*innen mit SjS durch die dentalen Komplikationen ihrer Erkrankung besonders unter körperlichen Schmerzen und psychischem Unbehagen leiden. Sie konnten außerdem zeigen, dass die HRQoL von PSS-Patient*innen, in unterschiedlichen Ländern und gemessen mit unterschiedlichen Skalen, niedriger ist als von gesunde Kontrollen oder in der Allgemeinbevölkerung [65].

Bei Patient*innen mit RA wurden wetterbedingte Unterschiede identifiziert (höhere Krankheitsaktivität im Frühling) [66]. Daraufhin untersuchten Duret et al. (2020) saisonale Auswirkung auf PSS- Patient*innen. Insbesondere Fatigue, Schmerzen und Trockenheit wurden genauer untersucht. Es hat sich kein saisonaler Effekt gezeigt [67]. Dies entspricht den Ergebnissen dieser Arbeit. Auch hier ist kein signifikanter Unterschied im PSS-QoL zu sehen. Der Einfluss von Vitamin D, ein möglicher jahreszeitlicher Umweltfaktor, auf die Pathogenese und den Verlauf der Erkrankung wird diskutiert [68]. Patient*innen mit SjS haben im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe niedrigere Serum Vitamin D Spiegel. Die Supplementierung könnte laut der Metaanalyse Radić et al. (2023) einen lindernden Effekt auf die SjS-Symptome haben [69].

Eine signifikante Auswirkung der COVID-19 Pandemie auf die Lebensqualität der Patient*innen konnte nicht festgestellt werden. Der Zusammenhang zwischen COVID-19 und Autoimmunerkrankungen ist ein Thema von Interesse. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hat sich ein ähnlich hohe Infektionsrate gezeigt [70]. Nur wenige Studien befassen sich mit dem Effekt der Pandemie auf den Verlauf eines bereits bestehenden PSS. In einer Beobachtungsstudie kamen Carubbi et al. (2020) zu dem Ergebnis, dass die Krankheitsaktivität (ESSDAI), der ESSPRI und die subjektive Erhebung von Trockenheit (Xerostomie, Xerophthalmie und allgemeine Trockenheit) sich während des ersten Lockdowns der Pandemie (in Italien) verschlechtert hat. In dieser Periode sind nur 2 Patient*innen positiv auf COVID-19 getestet worden [71, 72]. Der Einfluss der sozialen Isolation darf daher nicht vernachlässigt werden.

4.1.2 Subgruppen

Bis Patient*innen in der Rheumatologie ihre Diagnose erhalten, vergeht oft eine lange Periode der Ungewissheit. Westhoff et al. (2009) ermittelten eine durchschnittliche Dauer von 34 (\pm 58) Monate von Symptombeginn bis zur fachärztlichen PSS-Diagnose. Die Forschenden gehen davon aus, dass dieser Zeitraum weit darüber hinaus reicht. Eine grobe Schätzung der Autor*innen ergibt eine Zeitspanne von fünf bis 15 Jahren bis zur Diagnosestellung oder zum Studieneinschluss. Die Dokumentation des Symptombeginns sei oft schlecht oder gar nicht vorhanden gewesen [7]. Bei der Erhebung des Symptombeginns stößt man auf Erinnerungslücken bei den Betroffenen. Dies gilt insbesondere, wenn der Beginn der Beschwerden lange zurückliegt. Brugers et al. (2019) empfehlen eine einheitliche Definition, um den Symptombeginn zu spezifizieren [73]. Der Onset, die Krankheitsdauer und der Symptombeginn wurden mittels der vorhandenen Daten aus Befragung der Patient*innen bestimmt.

4.1.2.1 Onset

In dieser Arbeit haben weniger Patient*innen einen Early-Onset und deutlich mehr einen Late-Onset (Early-Onset = 11,5 %, Late-Onset = 75 %) als die Patient*innen in der Studie Goules et al. (2020), in der die gleiche Definition für das Early-Onset gewählt wurde. Das Late-Onset wird schon ab einem Alter \geq 65 Jahren gewählt (Early-Onset = 19 %, Late-Onset = 14,7 %) [21]. Bei Patient*innen mit einem Early-Onset zeigt sich auch in unseren Daten eine höhere immunologische Aktivität, im Sinne von erhöhtem RF IgA und IgG. Patient*innen mit einem Late-Onset leiden ebenfalls mehr unter allgemeiner Trockenheit, insbesondere aber unter Mundtrockenheit. Zudem hat sich eine negative Korrelation zwischen Onset und der immunologischen Aktivität gezeigt. Daraus ergibt sich, dass Patient*innen, die in einem jüngeren Alter erkranken eine höhere immunologische Aktivität aufweisen als Patient*innen mit späterem Krankheitsbeginn. García-Carrasco et al. (2002) diskutieren den möglichen Zusammenhang zwischen einem jüngeren Erkrankungsalter und vermehrter immunologischer Aktivität. Genetische Prädisposition, demografische Faktoren oder eine veränderte Reaktion des alternden Immunsystems könnten diesen Effekt erklären [22]. In dieser Arbeit zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im ESSDAI. Andere Studien hingegen berichten von einem Zusammenhang zwischen Early-Onset und erhöhter Krankheitsaktivität mit Folge eines erhöhten Risikos für einen schweren Krankheitsverlauf [43, 45, 74]. Amador-Patarroyo et al. (2012) konnten keinen signifikanten Einfluss des

Erkrankungsalters auf die Prognose und den Krankheitsverlauf des SjS feststellen [75]. Dies widerspricht den Ergebnissen aus der Studie Yayla et al. (2020). Sie beobachteten, dass ein Erkrankungsalter ≤ 35 Jahren ein Hauptrisikofaktor für Nieren- sowie Hautbeteiligung sei. Eine Lungenbeteiligung werde bei einem Late-Onset häufiger gesehen [74]. In dieser Arbeit haben Patient*innen mit Early-Onset ihre Lebensqualität als besser eingeschätzt (positive Korrelation zwischen Onset und PSS-QoL).

4.1.2.2 Alter

Das Alter bei Einschluss korreliert mit der Lebensqualität. Im Vergleich zeigte sich für Patient*innen ≤ 50 Jahre eine bessere allgemeine Lebensqualität, aber auch eine bessere Lebensqualität auf mentaler und körperlicher Ebene. Ebenfalls finden sich deutlich höhere Antikörper (RF IgA, IgG). Die Ergebnisse stimmen überein mit dem Vergleich der Onset-Subgruppen. Der höhere PSS-QoL Score bei älteren Patient*innen könnte aus einer allgemeinen Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes resultieren. Pankowski et al. (2022) untersuchten bei Patient*innen mit RA den Einfluss des Alters auf die Akzeptanz, mit der Erkrankung leben zu müssen. Mit der Zeit verringerte sich die Akzeptanz der Patient*innen. Die Krankheit wirke sich mit zunehmenden Alter negativ auf Funktionalität im Alltag und Lebensbereiche aus, wie z.B. Arbeit, das Familienleben und dem Nachgehen von Interessen [76, 77].

4.1.2.3 Krankheitsdauer

Bei Erkrankungsdauern zwischen fünf und zehn Jahren im Mittel zeigt sich die niedrigste Krankheitsaktivität (ESSDAI). Im späteren Erkrankungsverlauf sind bereits Folgeschäden und Komplikationen feststellbar. Abgeleitet aus Analysen der RA zeigt sich, dass die Immunmodulation im Verlauf weniger effektiv ist, was mit einem schlechteren Outcome verbunden sein kann. Die objektiv erfasste Mundtrockenheit scheint im Verlauf der Erkrankung zuzunehmen (negative Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und USF). Die Krankheitsdauer ist ein wichtiges Kriterium beim Einschluss von Studienpatient*innen. Die zunehmende Zerstörung des Drüsengewebes im Verlauf und der damit verbundene Funktionsverlust hindern den Nachweis möglicher Effekte. Aktuell bewegen sich die Zulassungskriterien zum Einschluss von PSS-Patient*innen bei einer Krankheitsdauer <5 bis < 10 Jahren. [78, 79].

4.1.2.4 Symptombdauer

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei den Subgruppen der Symptombdauer. Einzig eine positive Korrelation zwischen Symptombdauer und PSS-QoL ist feststellbar. Symptome zu haben, ohne eine verursachende Diagnose zu kennen, habe einen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Patient*innen. Chou, et al. (2017) berichten von einem positiven Effekt einer endgültigen Diagnose auf die HRQoL [80].

4.1.3 Medikation

50 % der Patient*innen nehmen zum Zeitpunkt VOM Pilocarpin ein. In dieser Gruppe zeigen sich höhere subjektive Parameter (PSS-QoL_Gesamt = 39,8; Spannweite [9 - 72], ESSPRI = 5 ± 2) im Vergleich zu Patient*innen, die Pilocarpin nicht einnehmen. Es ist annehmbar, dass Patient*innen mit stärker empfundener Mundtrockenheit häufiger das speichelfördernden Pilocarpin einnehmen. Die EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group empfiehlt eine Behandlung von Mundtrockenheit bei objektiv gemessener Speicheldrüsendysfunktion. Das subjektive Empfinden der Betroffenen stimme oft nicht mit den objektiven Messungen überein. Umweltbedingte und persönliche Stressfaktoren können das Empfinden der Trockenheit beeinflussen [81]. Aus den Daten dieser Arbeit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den objektiven Messungen (Saxon Test: Pilocarpin „ja“: $1,5 \pm 1$, „nein“ 1,5; Spannweite [0,2 - 4], $p = 0,280$) feststellen.

Die oben genannte Task-Force empfiehlt den Einsatz von systemischen Therapien (Kortison, Immunsuppressiva, Biologika) bei Patient*innen mit einer mindestens moderaten systemischen Krankheitsaktivität ($ESSDAI \geq 5$) [81]. In dieser Arbeit findet sich dementsprechend ein höherer ESSDAI bei Patient*innen, die Immunsuppressiva einnehmen (Immunsuppression „ja“, $ESSDAI = 9$; Spannweite [0 - 15]).

4.1.4 Immunologische Aktivität und Krankheitsaktivität

Die Daten zur immunologischen Aktivität zeigen eine inverse Korrelation mit dem PSS-QoL. Die empfundene Symptombelastung (ESSPRI) ist höher bei niedriger immunologischer Aktivität. Im Vergleich dazu ist die objektiv erhobene Trockenheit mittels Schirmer und Saxon Test vermehrt bei erhöhter Immunaktivität. Lackner et al. (2021) berichten von einem Zusammenhang zwischen gering empfundener Trockenheit und höherer immunologischer Aktivität (die Daten beziehen sich auf die gleiche Patient*innen-Kohorte über einen längeren Zeitraum) [34].

Patient*innen mit normwertigen RF IgA, RF IgM, IgG, FLC- κ und $-\lambda$ empfinden, unabhängig vom Alter, ihre Lebensqualität geringer als Patient*innen mit laborchemisch erhöhter immunologischer Aktivität. Die systemische Krankheitsaktivität scheint sich nicht auf die wahrgenommene Lebensqualität auszuwirken. Auch wenn sich ein positiver Zusammenhang zwischen immunologischer und systemischer Aktivität zeigt.

In der Gesamtkohorte findet sich eine durchschnittlich geringgradige Krankheitsaktivität (< 5). In der Aufteilung nach immunologischer Aktivität (erhöhte Werte für RF IgA, RF IgM, IgG, FLC- κ und $-\lambda$) zeigen sich ESSDAI Werte von ≥ 5 im Sinne einer moderaten Krankheitsaktivität. Bereits eine moderate Krankheitsaktivität ist ein prädiktiver Faktor für das Auftreten von lymphoproliferativen Erkrankungen. Dies stimmt mit den Erkenntnissen über die Auswirkungen eines erhöht aktiven Immunsystems überein (Kapitel 1.6 und 1.9). In der Literatur finden sich auch Daten, die zeigen, dass die immunologische Aktivität (RF IgA erhöht) und Krankheitsaktivität nicht mit einer extraglandulären Beteiligung assoziiert sind [82, 83].

4.2 Limitationen

Die größte Einschränkung dieser Arbeit betrifft die geringe Stichprobenanzahl der einzelnen Visiten. Die Patient*innen dieser Stichproben haben nicht immer alle Fragebögen ausgefüllt oder einzelne Fragen nicht beantwortet. Außerdem wurden zu jeder Visite nicht alle Laborparameter erhoben. Dies führte zu einer weiteren Reduktion der Stichprobengröße. Dennoch lässt sich aus den Ergebnissen eine Tendenz erkennen. Es lassen sich Schlüsse daraus ziehen und Implikationen ableiten. Des Weiteren ergeben sich Anregungen für weitere Arbeiten zum Thema PSS-QoL.

Die Fragebögen beziehen sich rückblickend auf die wahrgenommene Symptomatik, es wird darum gebeten, einen zurückliegenden Zeitraum zu reflektieren. Dabei kann es immer zu Fehltrteilen oder falschen Erinnerungen kommen (Recall-Bias). Der PSS-QoL bezieht sich auf die vergangen 4 Wochen vor der Befragung. Dies macht den Recall-Bias in diesem Fall sehr unwahrscheinlich. Das regelmäßige Ausfüllen des gleichen Fragebogens durch die regelmäßigen Visiten kann zusätzlich den Recall der zurückliegenden Beschwerden verbessern. Den Inhalten der Befragung kann in Antizipation auf den kommenden Termin größere Aufmerksamkeit zukommen.

4.3 Zukunftsaussichten

Für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze ist ein besseres und wachsendes Verständnis der PSS-Pathogenese von Bedeutung. Aus der Therapie anderer rheumatologischer Erkrankungen lassen sich vielversprechende Schlüsse ziehen.

4.3.1 Implikationen für Theorie und Praxis

Zusammenfassend ergeben sich richtungsweisende Ergebnisse über den Erkrankungsverlauf von PSS-Patient*innen. Aus den aufgezeigten Zusammenhängen lassen sich Implikationen für Theorie und Praxis ableiten.

Eine frühe Diagnose der Erkrankung erweist sich als wichtiger Faktor für die Lebensqualität der Patient*innen und den Verlauf der Erkrankung. Dazu ist es notwendig, die Ärzt*innen in der Erstversorgung zu sensibilisieren und zu informieren. Allgemeinmediziner*innen, Gynäkolog*innen, HNO-Fachärzt*innen, Zahnärzt*innen und auch internistische Fachärzt*innen müssen das SjS als Differentialdiagnose erkennen und die Patient*innen an Rheumatolog*innen überweisen. Die Betroffenen selbst sollten ein Bewusstsein entwickeln und Symptome als solche erkennen.

Allgemeingültige Ansätze sind wegen der Heterogenität der Erkrankung nicht anwendbar. Der PSS-QoL ermöglicht die differenziertere Erhebung von Trockenheit und HRQoL. In Kombination mit objektiven Messwerten der Trockenheit und Laborwerten kann eine (Verdachts-)Diagnose gestellt werden. Die unterschiedlichen Merkmale der Betroffenen müssen berücksichtigt werden. Ein ganzheitlicher Blick auf die Erkrankung im Sinne eines bio-psycho-sozialen Ansatzes hat sich als sinnvolle Herangehensweise herausgestellt. Vor allem die Betrachtung chronischer Erkrankungen und dessen Effekte auf die HRQoL, zeigt diesen Zusammenhang. Chronische Erkrankungen führen zu Anpassungen auf allen drei Ebenen [84, 85]. Walker et al. (2004) untersuchten bei Patient*innen mit RA wie sich Stressfaktoren auf die Krankheitsaktivität und die damit verbundenen körperlichen Funktionalität auswirken können [86].

Die bereits erwähnte EULAR Task Force Group, Ramos-Casals et al. (2020) [81], ist ein gutes Beispiel. In ihrem Artikel gibt sie mithilfe von übersichtlichen Abbildungen und Flow-Charts detaillierte Empfehlungen für das therapeutische Management von Patient*innen mit SjS. In diesem Sinne sollten Empfehlungen in allen Bereichen des SjS-Managements mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit öffentlich verfügbar sein.

4.3.2 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Diese Arbeit zeigt den Nutzen des PSS-QoL Fragebogens im PSS-Management und auch als Studien-Outcome in die Forschung zu integrieren. Die alleinige Betrachtung der immunologischen oder systemischen Krankheitsaktivität erlaubt keine Aussage darüber, wie es den Patient*innen tatsächlich geht und wie sie den Zustand ihrer Erkrankung selbst einschätzen. Aufgrund dieser Diskrepanz sollte die Verbesserung der spezifische Lebensqualität als Forschungs- und Therapieziel mehr in den Fokus rücken. Durch die regelmäßige Erhebung des PSS-QoL kann individuell auf die Bedürfnisse der Patient*innen eingegangen werden. Die umfassende Befragung und Aufforderung zur Reflexion an sich können sich positiv auf die Lebensqualität auswirken. Möglicherweise kann der PSS-QoL als Biomarker oder als Screening Fragebogen Verwendung finden. Dafür benötigt es größere RCTs, die den PSS-QoL auch an gesunden Proband*innen prüfen.

Weitere Projekte könnten folgende Forschungsfragen beantworten: Welche Risikogruppen lassen sich ermitteln und gibt es spezifische Interventionen oder präventive Maßnahmen zum Erhalt der Funktionsfähigkeit der Patient*innen? Welche Faktoren beeinflussen den Krankheitsverlauf? Welchen Effekt hat die immunologische Aktivität auf den Schweregrad der Erkrankung und die Prognose? Wie kann die Diagnose so frühzeitig wie möglich festgestellt werden?

Des Weiteren gibt es allgemeine Themen, die sich durch die Befassung mit der Erkrankung ergeben haben. Forschung im Bereich Fatigue und chronische Erschöpfung im Rahmen von rheumatischen Erkrankungen könnten auch mit wichtigen Implikationen für das SjS verbunden sein. In diesem Zusammenhang stellen sich Fragen, wie in diesem Feld mehr Awareness geschaffen werden kann und ob die Patient*innen von einer psychotherapeutischen Betreuung profitieren.

Literaturverzeichnis

1. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K (2018) Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* 126:37–48
2. Mariette X, Criswell LA (2018) Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med* 378:931–939
3. Seror R, Bowman S (2020) Outcome Measures in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care Res* 72:134–149
4. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F (2022) Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med* 22:9–25
5. Patel R, Shahane A (2014) The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 6:247–255
6. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R (2015) Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74:1983–1989
7. Westhoff G, Zink A (2010) Epidemiologie des primären Sjögren-Syndroms. *Z Für Rheumatol* 69:41–49
8. Maślińska M (2019) The role of Epstein–Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 31:475–483
9. Nair JJ, Singh TP (2017) Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent* 9:e584–e589
10. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Luo S-F, Yu K-H, Zhang W, Doherty M (2015) Familial Risk of Sjögren's Syndrome and Co-aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families: A Nationwide Population Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 67:1904–1912

11. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA (2017) Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci* 14:191–200
12. Nocturne G, Mariette X (2018) B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 14:133–145
13. Franceschini F, Cavazzana I (2005) Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 38:55–63
14. Parisis D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C (2020) Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med* 9:E2299
15. Stefanski A-L, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T (2017) The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arzteblatt Int* 114:354–361
16. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Solans R, et al (2014) Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology* 53:321–331
17. François H, Mariette X (2016) Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol* 12:82–93
18. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, UK Sjögren's Interest Group (2004) Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool. *Rheumatol Oxf Engl* 43:758–764
19. Hackett KL, Davies K, Tarn J, et al (2019) Pain and depression are associated with both physical and mental fatigue independently of comorbidities and medications in primary Sjögren's syndrome. *RMD Open* 5:e000885
20. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, et al (2019) Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol* 1:e85–e94

21. Goules AV, Argyropoulou OD, Pezoulas VC, et al (2020) Primary Sjögren's Syndrome of Early and Late Onset: Distinct Clinical Phenotypes and Lymphoma Development. *Front Immunol* 11:594096
22. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M (2002) Primary Sjögren Syndrome: Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients. *Medicine (Baltimore)* 81:270–280
23. Jonsson H-JH Roland (1999) The Influence of Age on Disease Manifestations and Serological Characteristics in Primary Sjögren's Syndrome. *Scand J Rheumatol* 28:227–232
24. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al (2017) 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 76:9–16
25. Navazesh M, Kumar SKS, University of Southern California School of Dentistry (2008) Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc* 139 Suppl:35S-40S
26. Witte T (2010) [Pathogenesis and diagnosis of Sjögren's syndrome]. *Z Rheumatol* 69:50–56
27. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G (2015) Prediction of Sjögren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 67:2427–2436
28. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, et al (2016) Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 12:137–156
29. Seror R, Theander E, Brun JG, et al (2015) Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 74:859–866

30. Retamozo S, Acar-Denizli N, Rasmussen A, et al (2019) Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 118:97–106
31. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, Lasterra S, Cervera R, Font J, Ingelmo M (2002) Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 29:726–730
32. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, De Vita S, Bartoloni E (2020) One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 38 Suppl 126:10–22
33. Verstappen GM, Moerman RV, van Nimwegen JF, et al (2018) Serum immunoglobulin free light chains are sensitive biomarkers for monitoring disease activity and treatment response in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl* 57:1812–1821
34. Lackner A, Bosch P, Zenz S, Horwath-Winter J, Rabensteiner DF, Hermann J, Graninger W, Stradner MH (2021) Go Ask Your Patients! PSS-QoL Reported Perception of Dryness Correlates With Lacrimal and Salivary Flow in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med* 8:660580
35. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B, Ramsperger V, Shen L, Suresh L (2021) IgA immunoglobulin isotype of rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 41:643–649
36. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL (2000) Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 118:615–621
37. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM (1999) The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health* 16:12–17
38. Thomson WM (2007) Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology* 24:30–35

39. Seror R, Rauz S, Gosset M, Bowman SJ (2021) Disease activity and patient reported outcome measures in Sjögren's – what are the best tools to evaluate? *Rheumatology* 60:3528–3539
40. Wehrlen L, Krumlauf M, Ness E, Maloof D, Bevans M (2016) Systematic collection of patient reported outcome research data: A checklist for clinical research professionals. *Contemp Clin Trials* 48:21–29
41. Lackner A, Stradner MH, Hermann J, Unger J, Stamm T, Graninger WB, Dejaco C (2018) Assessing health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome—The PSS-QoL. *Semin Arthritis Rheum* 48:105–110
42. Lackner A, Sanz A, Zenz S, Hermann J, Thiel J, Stradner M (2022) AB0472 DEFINING AN ACCEPTABLE STATE OF QUALITY OF LIFE IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME. *Ann Rheum Dis* 81:1363.1-1363
43. Singh AG, Singh S, Matteson EL (2016) Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl* 55:450–460
44. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B (2019) Usefulness of rheumatoid factor as an immunological and prognostic marker in PSS patients. *Clin Rheumatol* 38:1301–1307
45. Anquetil C, Hachulla E, Machuron F, et al (2019) Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease? *Rheumatol Oxf Engl* 58:1163–1167
46. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, et al (2016) Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 68:977–985
47. Tarn J, Lendrem D, Barnes M, Casement J, Ng W-F (2022) Comorbidities in the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. *Front Immunol* 13:864448
48. Maciel G, Servioli L, Nannini C, Berti A, Crowson CS, Achenbach SJ, Matteson EL, Cornec D (2018) Hospitalisation rates among patients with primary Sjögren's syndrome: a population-based study, 1995–2016. *RMD Open* 4:e000575

49. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, Hachulla E, Vidal E, Hatron PY (2010) Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev* 9:595–599
50. Satoh M, Yamagata H, Watanabe F, Nakayama S, Ogasawara T, Tojo T, Akizuki M (1995) Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjögren's syndrome. *Lupus* 4:63–65
51. Saraux A, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V (2016) Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 12:456–471
52. Seror R, Nocturne G, Mariette X (2021) Current and future therapies for primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 17:475–486
53. Mavragani CP, Moutsopoulos HM (2020) Sjögren's syndrome: Old and new therapeutic targets. *J Autoimmun* 110:102364
54. Robinson WH, Mao R (2016) Biomarkers to guide clinical therapeutics in rheumatology? *Curr Opin Rheumatol* 28:168–175
55. Nocturne G, Mariette X (2022) Interferon signature in systemic autoimmune diseases: what does it mean? *RMD Open* 8:e002687
56. Price E, Bombardieri M, Kivitz A, et al (2022) Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology* 61:4797–4808
57. Gottenberg JE, et. al (2022) Stratification on Baseline Interferon Scores and Use of CRESS to Improve the Design of Future Trials in Sjögren's Syndrome: Post Hoc Analysis from a Randomized Controlled Trial[abstract]. *Arthritis Rheumatol*
58. de Vet HC, Terwee CB, Ostelo RW, Beckerman H, Knol DL, Bouter LM (2006) Minimal changes in health status questionnaires: distinction between minimally detectable change and minimally important change. *Health Qual Life Outcomes* 4:54

59. Beckerman H, Roebroek ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek AL (2001) Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 10:571–578
60. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, Wright JG, Wells G, Boers M, Strand V, Shea B (2001) Looking for important change/differences in studies of responsiveness. OMERACT MCID Working Group. Outcome Measures in Rheumatology. Minimal Clinically Important Difference. *J Rheumatol* 28:400–405
61. Österreichisches Bundesministerium: Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (2023) COVID-19 (SARS-CoV-2).
62. (2022) BioRender.
63. Matsumoto N, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, Kaneko M, Saito I (2020) What Are the Major Causes of Dry Mouth in Elderly Adults? *Curr Oral Health Rep* 7:165–167
64. Miyamoto ST, Valim V, Fisher BA (2021) Health-related quality of life and costs in Sjögren’s syndrome. *Rheumatology* 60:2588–2601
65. Rojas-Alcayaga G, Herrera A, Espinoza I, Rios-Eraza M, Aguilar J, Leiva L, Shakhtur N, Wurmman P, Geenen R (2022) Illness Experience and Quality of Life in Sjögren Syndrome Patients. *Int J Environ Res Public Health* 19:10969
66. Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H (2007) What’s in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatol Oxf Engl* 46:846–848
67. Duret P-M, Meyer N, Saraux A, et al (2020) Seasonal effect on fatigue, pain and dryness in primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Res Ther* 22:39
68. Garcia-Carrasco M, Jiménez-Herrera EA, Gálvez-Romero JL, et al (2017) Vitamin D and Sjögren syndrome. *Autoimmun Rev* 16:587–593
69. Radić M, Kolak E, Đogaš H, Gelemanović A, Bučan Nenadić D, Vučković M, Radić J (2023) Vitamin D and Sjögren’s Disease: Revealing the Connections-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 15:497

70. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q (2021) COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 33:155–162
71. Carubbi F, Alunno A, Ferri C, Gerli R, Bartoloni E (2020) The Impact of SARS-CoV-2 Outbreak on Primary Sjögren’s Syndrome: An Italian Experience. *Front Med* 7:608728
72. Chowdhury F, Grigoriadou S, Bombardieri M (2021) Severity of COVID-19 infection in primary Sjögren’s syndrome and the emerging evidence of COVID-19-induced xerostomia. *Clin Exp Rheumatol* 39 Suppl 133:215–222
73. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH (2019) Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open* 5:e000870
74. Yayla ME, Karaman Z, Torgutalp M, et al (2020) Early onset primary Sjögren syndrome, clinical and laboratory characteristics. *Clin Rheumatol* 39:2689–2696
75. Amador-Patarroyo MJ, Rodriguez-Rodriguez A, Montoya-Ortiz G (2012) How Does Age at Onset Influence the Outcome of Autoimmune Diseases? *Autoimmune Dis* 2012:1–7
76. Pankowski D, Wytrychiewicz-Pankowska K, Pisula E, Fal A, Kisiel B, Kamińska E, Tlustochowicz W (2022) Age, Cognitive Factors, and Acceptance of Living with the Disease in Rheumatoid Arthritis: The Short-Term Perspective. *Int J Environ Res Public Health* 19:3136
77. Janowski K, Steuden S, Pietrzak A, Krasowska D, Kaczmarek L, Gradus I, Chodorowska G (2012) Social support and adaptation to the disease in men and women with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 304:421–432
78. Oni C, Mitchell S, James K, et al (2016) Eligibility for clinical trials in primary Sjögren’s syndrome: lessons from the UK Primary Sjögren’s Syndrome Registry. *Rheumatol Oxf Engl* 55:544–552

79. Quinn MA, Emery P (2003) Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 21:S154-157
80. Annie Chou, John A Gonzales, Troy E Daniels, Lindsey A Criswell, Stephen C Shiboski, Caroline H Shiboski (2017) Health-related quality of life and depression among participants in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance registry. *RMD Open* 3:e000495
81. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al (2020) EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 79:3–18
82. Mazurek M, Wielosz E, Majdan M (2013) AB0686 Association between the immunological profile of the patients with primary sjögren syndrome and occurrence of the extraglandular manifestations. *Ann Rheum Dis* 71:677.18-677
83. Lee K-A, Kim K-W, Kim B-M, Won J-Y, Kim H-A, Moon H-W, Kim H-R, Lee S-H (2019) Clinical and diagnostic significance of serum immunoglobulin A rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome. *Clin Oral Investig* 23:1415–1423
84. De Ridder D, Geenen R, Kuijjer R, Van Middendorp H (2008) Psychological adjustment to chronic disease. *The Lancet* 372:246–255
85. Vilhena E, Pais-Ribeiro J, Silva I, Pedro L, Meneses RF, Cardoso H, Da Silva A, Mendonça D (2014) Psychosocial factors as predictors of quality of life in chronic portuguese patients. *Health Qual Life Outcomes* 12:3
86. Walker JG, Jackson HJ, Littlejohn GO (2004) Models of adjustment to chronic illness: Using the example of rheumatoid arthritis. *Clin Psychol Rev* 24:461–488

Anhang

Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität bei PatientInnen mit dem primären Sjögren Syndrom (PSS-QoL)

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Beschwerden innerhalb der letzten vier Wochen.

Wie stark waren Ihre Schmerzen?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Keine Schmerzen

unerträgliche Schmerzen

Ich hatte Schmerzen in den Gelenken

Nein Ja

Ich hatte immer wiederkehrende, wandernde Schmerzen

Nein Ja

Ich hatte Verdauungsprobleme

Verstopfung: Nein Ja

Magen/Bauchschmerzen: Nein Ja

Ich hatte Probleme beim Schlafen

Nein Ja

Spüren Sie eine Trockenheit im Mund?

Nein Ja

Wenn ja: Hatten Sie folgende zusätzliche Beschwerden? (Mehrfachantworten möglich)

- Brennen im Mund
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Zahnprobleme
- Veränderter Geschmacksinn
- Schwierigkeiten beim Essen trockener Speisen
- Zwang, in der Nacht etwas trinken zu müssen

Spüren Sie eine Trockenheit in den Augen?

Nein Ja

Wenn ja: Hatten Sie folgende zusätzliche Beschwerden? (Mehrfachantworten möglich)

- Wiederkehrende Entzündungen
- Schmerzen
- Sandkorngefühl
- Verklebte Augen
- Verschlechterte Sehkraft
- Keine Tränenflüssigkeit (weinen ist nicht möglich)
- Alltagsaktivitäten wie Autofahren, lesen und fernsehen sind eingeschränkt bis gar nicht möglich

Spüren Sie eine Trockenheit Ihrer Haut?

Nein Ja

Wenn ja: Hatten Sie folgende zusätzliche Beschwerden? (Mehrfachantworten möglich)

- Rötungen der Haut
- Die Haut spannt

Spüren Sie eine Trockenheit im Nasenbereich?

Nein Ja

Wenn ja: Hatten Sie folgende zusätzliche Beschwerden? (Mehrfachantworten möglich)

- Veränderung des Geruchsinns
- Nasenbluten

Folgende Frage ist nur von Frauen zu beantworten:

Spüren Sie, dass Ihre Scheide trocken ist?

Nein Ja

Wenn ja: Hatten Sie folgende zusätzliche Beschwerden? (Mehrfachantworten möglich)

- Allgemeine Schmerzen
- Juckreiz
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

Bitte kreuzen Sie an, inwieweit folgende Aussagen auf Sie zutreffen:

	Nie	Selten	Manchmal	Oft	immer
<u>Ich habe das Gefühl, dass</u>					
- ich die einzige mit diesen Beschwerden bin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- meine Beschwerden nicht ernst genommen werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ich mit meinen Beschwerden überfordert bin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- meine Familie/Freunde Verständnis für mich zeigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin zu müde um Verabredungen mit der Familie/Freunden einzuhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich ziehe mich zurück	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Angst vor Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Angst vor dem weiteren Verlauf meiner Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fühle mich wohl in meinem Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schaffe in meinem Alltag weniger, als vor Krankheitsbeginn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich werde schnell müde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alltagsaktivitäten, wie Autofahren, Arbeiten, Haushalt, sportliche Aktivität sind eine Herausforderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hilfsmittel, wie Augentropfen, Cremes und Physiotherapie stellen für mich eine finanzielle Belastung dar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Lebensqualität ist durch die Erkrankung eingeschränkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PSS-QoL, Lackner et al 2018