

Onderzoek

Seksuele functie bij vrouwen met het primaire syndroom van Sjögren

Jolien F. van Nimwegen¹, Suzanne Arends¹, Greetje S. van Zuiden¹, Arjan Vissink², Frans G.M. Kroese¹, Hendrika Bootsma¹

¹ Reumatologie en Klinische Immunologie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen

Samenvatting

Doel: Het primaire syndroom van Sjögren (pSS) is een auto-immuun systeemziekte waarbij de traan- en speekselklieren worden aangetast. Naast de kenmerkende droogheid van de ogen en mond hebben vrouwen met pSS tevens vaak klachten van vaginale droogte. Het doel van deze studie was om de seksuele functie van vrouwen met pSS te vergelijken met die van controles uit de algemene populatie, en te onderzoeken welke factoren geassocieerd zijn met seksuele disfunctie bij pSS. **Methode:** Zesenvestig vrouwen met pSS (gemiddelde leeftijd 46.3±10.5) en 43 op leeftijd gemaakte controles hebben vragenlijsten ingevuld over seksuele disfunctie (Female Sexual Dysfunction Index, FSFI), zorgen omtrent seksueel functioneren (Female Sexual Distress Scale, FSDS), vermoeidheid (Multidimensionele Vermoeidheids Index, MVI), angst en depressie (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), relatiekwaliteit (Maudsley Marital Questionnaire, MMQ, 'marital' subdomein), en kwaliteit van leven (RAND 36-item Health Survey, RAND-36). Bij patiënten werden tevens de systemische ziekteactiviteit en patiëntgerapporteerde symptomen vastgelegd.

Resultaten: Vrouwen met pSS hebben een slechtere seksuele functie dan controles (mediaan FSFI 20.6 vs. 30.3, $p < 0.001$) en lagere scores voor de domeinen verlangen, opwindende, orgasme, lubricatie en pijn. Patiënten ervaren meer zorgen omtrent hun seksueel functioneren (mediaan FSDS 7 vs. 4, $p < 0.05$) en zijn minder vaak seksueel actief dan controles (76% vs. 93%, $p < 0.05$). Seksuele disfunctie is gecorreleerd met symptomen van pSS, vermoeidheid, depressieve symptomen, ontevredenheid over de relatie en slechtere mentale kwaliteit van leven.

Conclusie: Vrouwen met pSS hebben een verminderde seksuele functie en ervaren meer zorgen omtrent seksueel functioneren dan controles. De seksuele functie van vrouwen met pSS wordt beïnvloed door vaginale droogte, symptomen van pSS en psychosociale factoren.

Het primaire syndroom van Sjögren (pSS) is met een prevalentie van 43 op 100.000 één van de meest voorkomende systemische auto-immuunziekten en komt aanzienlijk vaker voor bij vrouwen

dan bij mannen (man-vrouw ratio 1:9) (Fox, 2005). De ziekte wordt gekenmerkt door chronische ontsteking van de traan- en speekselklieren, wat leidt tot droogheid van de ogen en de mond. Daarnaast ervaren patiënten vaak ernstige vermoeidheid, en kunnen diverse organen zoals de gewrichten, nieren, longen en huid betrokken zijn bij de ziekte.

In eerder onderzoek is aangetoond dat vrouwen met pSS naast de kenmerkende droogheid van de mond en ogen vaak last hebben van vaginale droogte en dyspareunie (Cirpan et al., 2007; Haga, Gjesdal, Irgens, & Ostensen, 2005; Lehrer, Bogursky, Yemini, Kase, & Birkenfeld, 1994; Marchesoni et al., 1995). Chronische dyspareunie kan het presenterende symptoom zijn (Mulherin et al., 1997). Vaginale droogte is zelfs sterker geassocieerd met de kwaliteit van leven van vrouwen met pSS dan droogheid van de ogen of mond (Belenquer et al., 2005). De oorzaak van vaginale droogte bij

Drs. J.F. van Nimwegen, arts-onderzoeker reumatologie en klinische immunologie
Dr. S. Arends, post-doctoraal onderzoeker reumatologie en klinische immunologie, epidemioloog

Drs. G.S. van Zuiden, verpleegkundig specialist

Prof. dr. A. Vissink, MKA chirurg

Prof. dr. F.G.M. Kroese, immunoloog

Prof. dr. H. Bootsma, reumatoloog

Correspondentie: Drs. J.F. van Nimwegen, Postbus 30.001, 9700RB Groningen.

T: +31503638996, E: j.f.van.nimwegen@umcg.nl

Dit artikel is een bewerking van een artikel dat is gepubliceerd in het internationale tijdschrift *Rheumatology* (Van Nimwegen, J.F., Arends, S., van Zuiden, G.S., Vissink, A., Kroese, F.G., & Bootsma H. 2015. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. *Rheumatology*, 54, 1286-93).

Ontvangen: 7 juli 2015; Geaccepteerd: 19 oktober 2015

pSS is niet bekend, maar er zijn aanwijzingen dat chronische ontsteking van het vaginale epitheel een rol speelt (Skopouli, Papanikolaou, Malamou-mitsi, Papanikolaou, & Moutsopoulos, 1994).

In de groep patiënten met een reumatologische aandoening in het algemeen wordt de prevalentie van vrouwelijke seksuele disfunctie, afhankelijk van de onderliggende reumatologische aandoening en gebruikte definitie van seksuele disfunctie, geschat op 24 tot 74% (Anyfanti et al., 2013; Ferreira et al., 2013). Lichamelijke factoren die hierbij een rol kunnen spelen zijn onder andere gewrichtspijn, stijfheid, vermoeidheid, functionele beperkingen en bijwerkingen van behandelingen. Daarnaast kunnen depressieve klachten, angst en een negatief zelfbeeld seksuele disfunctie veroorzaken (Ostensen, 2004). Bij pSS vormen vaginale droogte en dyspareunie een extra drempel voor het beleven van een plezierige seksuele relatie (Tristano, 2009). In een Italiaanse studie gaf 68% van de patiënten aan dat symptomen van pSS hun seksuele functie beïnvloedde, met name door vaginale droogte, dyspareunie en een verminderd libido (Maddali Bongi, Del Rosso, Orlandi, & Matucci-Cerinic, 2013).

Er is nog weinig bekend over de seksuele functie van vrouwen met pSS. Eerdere studies richtten zich op de aanwezigheid van vaginale droogte en dyspareunie en de frequentie van geslachtsgemeenschap, maar niet op de seksuele functie in zijn geheel. Het doel van onze studie was daarom het vergelijken van de seksuele functie, zorgen omtrent seksuele functie en vaginale klachten tussen vrouwen met pSS en controles. Om te evalueren welke ziektegerelateerde factoren de seksuele functie van vrouwen met pSS beïnvloeden, werd tevens onderzocht of systemische ziekteactiviteit, symptomen en psychosociale gevolgen van pSS geassocieerd zijn met seksuele disfunctie.

Methode

Tussen maart en augustus 2013 werden 78 vrouwen met pSS door middel van een informatiebrief uitgenodigd om deel te nemen aan de studie. Hiervan hebben 46 patiënten (59%) de vragenlijst ingevuld en teruggestuurd. Deelnemers verschilden niet significant van non-responders betreffende leeftijd, ziekte duur, systemische ziekteactiviteit of patiëntgerapporteerde symptomen. Leeftijd-gematchte controles werden geworven via een advertentie en door het benaderen van vrouwen die een huisartsenpraktijk bezochten. Van de 120 controles die aangaven geïnteresseerd te zijn in deelname en de vragenlijst hebben ontvangen, hebben 43 controles (36%) de vragenlijst ingevuld en teruggestuurd. Deelnemers moesten tussen de 18 en 60 jaar oud zijn. Patiënten voldeden aan de American European Consensus Group criteria (AECG) voor de diagnose pSS (Vitali et al., 2002). Exclusiecriteria waren de aanwezigheid van andere reumatische of systemische auto-immuunziekten of fibromyalgie. De studie is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsings-

commissie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (METc2012.292). Alle deelnemers hebben vooraf een toestemmingsverklaring ingevuld.

Vragenlijsten

De deelnemers werd gevraagd om een aantal vragenlijsten in te vullen. De seksuele functie werd gemeten door middel van de Female Sexual Function Index (FSFI), welke bestaat uit 19 vragen en onderscheidt tussen 6 subdomeinen van de seksuele functie: verlangen, opwindend, orgasme, lubricatie, tevredenheid en pijn (Rosen et al., 2000). De totaalscore kan variëren van 2 tot 36, waarbij een hogere score wordt behaald bij een betere seksuele functie. Een score <26.55 wordt geïnterpreteerd als seksuele disfunctie (Wiegel, Meston, & Rosen, 2005). De FSFI maakt onderscheid tussen geslachtsgemeenschap en seksuele activiteit, waaronder ook masturbatie valt. Vraag 15 ("hoe tevreden was u de afgelopen 4 weken over uw seksuele relatie met uw partner") werd retrospectief aangevuld met de antwoordoptie 'niet van toepassing' voor alleenstaande deelnemers die antwoord 15 open hadden gelaten (Meyer-Bahlburg & Dolezal, 2007). Psychologische onrust omtrent de seksuele functie werd gemeten door middel van de Female Sexual Distress Scale (FSDS). Een hogere FSDS-score geeft aan dat er meer zorgen zijn omtrent de seksuele functie (Derogatis, Rosen, Leiblum, Burnett, & Heiman, 2002). De Nederlandse versie van de FSFI en FSDS hebben goede psychometrische eigenschappen (ter Kuile, Brauer, & Laan, 2006).

Deelnemers werden gevraagd of zij klachten van vaginale jeuk of infecties hadden ervaren in het afgelopen jaar en of zij nog ongesteld werden. Tevens werd gevraagd of patiënten ooit over seksuele problemen hebben gesproken met een reumatoloog, en zo niet, wat daarvoor de reden was.

De pSS ziekteactiviteit werd gemeten door middel van twee complementaire indices: de EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) en Patient Reported Index (ESSPRI) (Seror et al., 2013). De ESSDAI is een index waarmee de orgaanbetrokkenheid bij pSS wordt vastgelegd op het gebied van 12 domeinen, bijvoorbeeld speekselklierzwellen, gewrichtsontsteking, huid-, long-, en nierbetrokkenheid, cytopenie en hypergammaglobulinemie. Een ESSDAI-score van <5 wordt gezien als lage ziekteactiviteit, een score van 5-13 als matige ziekteactiviteit en een score van >14 als hoge ziekteactiviteit (Seror et al., 2014). De ESSDAI werd tijdens een routinecontrole ingevuld door de reumatoloog of verpleegkundig specialist. De mediane tijd tussen het bezoek aan de polikliniek en het invullen van de vragenlijst was 28 dagen (interkwartielafstand 7-48 dagen). De ESSPRI is een vragenlijst die door de patiënt wordt ingevuld en bestaat uit drie vragen over droogheidsklachten, pijn en vermoeidheid, met de antwoordopties 0 (geen klachten) tot en met 10 (ergst denkbare klachten). Deze symptomen zijn gezamenlijk

representatief voor de belangrijkste ziektelast van pSS. De ESSDAI en ESSPRI geven samen een goed beeld van de objectieve systemische ziekteactiviteit en subjectieve patiëntgerapporteerde ziekteactiviteit (Seror et al., 2013).

De Multidimensionele Vermoeidheids Index (MVI) werd gebruikt om vijf dimensies van vermoeidheid te meten: algemene vermoeidheid, lichamelijke vermoeidheid, cognitieve vermoeidheid, reductie in motivatie en reductie in activiteit. De MVI-score is hoger naarmate de patiënt meer vermoeid is (Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995). Angst en depressie werden gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), welke specifiek is ontwikkeld voor somatische populaties. Een hoge HADS-score geeft veel psychologische symptomen aan (Bjelland, Dahl, Haug, & Neckelmann, 2002; Spinhoven et al., 1997). De tevredenheid over de relatie werd gemeten met het algemene subdomein van de Maudsley Marital Questionnaire (MMQ) (Arrindell, Boelends, & Lambert, 1983). De RAND 36-item Health Survey (RAND-36) werd gebruikt om de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te meten. De RAND-36 bestaat uit 8 subdomeinen, die kunnen worden omgerekend naar een lichamelijke en mentale component score (Van der Zee & Sanderman, 1993).

Statistische analyse

De steekproefgrootte werd berekend aan de hand van de gegevens van een Nederlands onderzoek naar de seksuele functie bij vrouwen met systemische sclerose, een auto-immuun aandoening waarvan de symptomen deels overlappen met pSS. De controlegroep in deze studie had een gemiddelde FSFI score van 27.6 (SD $\pm$ 6.2) (Schouffoer et al., 2009). Een verschil van 5 punten in de FSFI wordt als klinisch relevant gezien. Met een steekproef van 78 personen wordt door middel van de tweezijdige Mann-Whitney U-test 80% power bereikt om een verschil van 5 punten aan te tonen tussen de nulhypothese (gemiddelde FSFI 27.6) en de alternatieve hypothese (gemiddelde FSFI 22.6), met een geschatte SD van 7.5 en significantie (alpha) van 0.05. Om te corrigeren voor missende data werden 10% extra patiënten toegevoegd aan de steekproef. Hierdoor bestond de uiteindelijke benodigde steekproefgrootte uit 86 personen (43 patiënten en 43 controles).

Voor alle variabelen werd beschrijvende statistiek gebruikt. De groepen werden vergeleken met behulp van de onafhankelijke t-test voor continue, parametrisch verdeelde variabelen, Mann-Whitney U-test voor continue, non-parametrisch verdeelde variabelen, Chi kwadraat-test voor categorische variabelen en Fisher's

Tabel 1. Sociodemografische en ziektekenmerken van patiënten met pSS en controles

	pSS (n=46)	Controles (n=43)	P-waarde
Leeftijd (jaren)	46.3 $\pm$ 10.5	44.4 $\pm$ 11.3	0.419
Ziekte duur (jaren)	7 (4-14)	n.v.t.	
ESSDAI score (0-123)	5 (2-7)	n.v.t.	
ESSPRI totaal score (0-10)	6.9 (4.7-7.4)	n.v.t.	
Droogheid (0-10)	6 (4-8)	n.v.t.	
Vermoeidheid (0-10)	8 (5-8)	n.v.t.	
Pijn (0-10)	7 (2-8)	n.v.t.	
Medicatiegebruik, n (%)			
NSAIDs	18 (39)	1 (2)	0.000*
Antidepressiva, anxiolytica	7 (15)	4 (10)	0.420
Antihypertensiva	9 (20)	7 (16)	0.687
Hormonale anticonceptie	1 (2)	5 (12)	0.103
Corticosteroiden	5 (11)	0	
Hydroxychloroquine	8 (17)	0	
Pilocarpine	3 (7)	0	
Postmenopausale status, n (%)	20 (44)	12 (28)	0.126
Relatie, n (%)	36 (78)	35 (81)	0.713
Opleidingsniveau, n (%)			0.166
Laag (basisonderwijs, 0-8 jaar)	3 (7)	1 (2)	
Gemiddeld (voortgezet onderwijs, 9-16 jaar)	28 (62)	20 (47)	
Hoog (hoger beroeps/universiteit, $\geq$ 17 jaar)	14 (31)	22 (51)	
Betaald werk, n (%)	22 (52)	38 (91)	0.000*

Waarden worden weergegeven als gemiddelde $\pm$ SD of mediaan (interkwartielafstand) tenzij anders is aangegeven.

* Significante p-waarden ($p < 0.05$)

Missende waarden waren 6% voor betaald werk en <5% voor andere parameters.

NSAID = niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen.

Exact-test voor dichotome variabelen bij kleine celfrequenties. Zoals aangeraden door Meyer-Bahlburg et al. (Meyer-Bahlburg & Dolezal, 2007) werd een subanalyse gedaan waarbij de deelnemers die niet seksueel actief waren geweest in de afgelopen 4 weken werden uitgesloten. Tevens werd een subgroepanalyse gedaan voor pre- of postmenopausale vrouwen.

De relatie tussen de FSFI-score, FSDS-score en andere uitkomstmaten binnen de patiëntengroep werd onderzocht door middel van de Spearman correlatiecoëfficiënt. Patiënten die geen geslachtsgemeenschap hadden gehad in de afgelopen 4 weken werden niet meegenomen in deze analyse, omdat seksuele disfunctie mogelijk niet bij alle patiënten de reden was om geen geslachtsgemeenschap te hebben. Variabelen die significant gecorreleerd waren met de FSFI totaalscore werden getoetst in een multivariabel lineair regressiemodel. Parameters werden zo nodig getransformeerd (log, wortel of inverse log) om normaal verdeelde residuen te verkrijgen. De statistische analyse werd uitgevoerd met behulp van IBM SPSS Statistics 20 (SPSS, Chicago, IL, VS).

Resultaten

Sociodemografische en ziektegerelateerde kenmerken zijn weergegeven in Tabel 1. Patiënten en controles verschilden niet van elkaar wat betreft leeftijd, men-

struatiestatus, relatiestatus of opleidingsniveau. Patiënten gebruikten vaker prostaglandinesyntheseremmers (NSAIDs) en hadden minder vaak betaald werk dan controles.

Seksuele functie en vaginale symptomen

Patiënten hadden een significant lagere FSFI totaal-score en subdomeinscore voor verlangen, opwinding, orgasme, lubricatie en pijn dan controles, wijzend op een slechtere seksuele functie bij pSS (Tabel 2, Figuur 1). Deze verschillen bleven significant in de subgroepanalyse waarbij deelnemers die niet seksueel actief waren geweest werden uitgesloten (data niet getoond). De verminderde lubricatie bij patiënten komt ook naar voren in het hogere percentage patiënten dat glijmiddel gebruikt.

Patiënten met pSS rapporteerden tevens meer psychologische onrust omtrent seksuele disfunctie dan controles (FSDS). Bovendien waren patiënten minder vaak seksueel actief dan controles (76% vs. 93%, $p < 0.05$), hoewel geen significant verschil werd gevonden in het percentage patiënten en controles dat geslachtsgemeenschap had gehad in de afgelopen 4 weken (72% vs. 81%, $p > 0.05$). De meerderheid (56%) van de seksueel actieve patiënten had seksuele disfunctie, vergeleken met 27% van de controles ($p < 0.05$). Er was geen significant verschil in het percentage patiënten

Tabel 2. Seksuele functie, vaginale symptomen, vermoeidheid, psychologische symptomen, ontevredenheid over de relatie en kwaliteit van leven bij patiënten en controles

	pSS (n=46)	Controles (n=43)	P-waarde
FSFI totaal score (2-36)	20.6 (11.4-30.3)	30.3 (24.3-32.3)	0.000*
Verlangen (1.2-6)	3.0 (1.8-3.6)	3.6 (3.0-4.2)	0.008*
Opwinding (0-6)	3.6 (1.4-5.1)	5.1 (4.5-5.4)	0.000*
Orgasme (0-6)	3.4 (0.9-5.3)	5.4 (4.4-6.0)	0.001*
Lubricatie (0-6)	3.2 (1.2-5.4)	6.0 (4.8-6.0)	0.000*
Tevredenheid (0.8-6)	4.4 (2.6-5.4)	5.2 (4.0-6.0)	0.052
Pijn (0-6)	3.6 (0.0-5.4)	6.0 (2.8-6.0)	0.010*
FSDS (0-44)	7 (1-23)	4 (0-8)	0.023*
Gebruik van glijmiddelen, n (%)	16 (35)	6 (14)	0.023*
Vaginale jeuk afgelopen jaar, n (%)	21 (46)	12 (28)	0.083
Vaginale infectie afgelopen jaar, n (%)	14 (30)	10 (23)	0.446
MVI (4-20)			
Algemene vermoeidheid	16 (13.0-18.3)	10 (7.0-13.0)	0.000*
Lichamelijke vermoeidheid	15 (11.8-17.3)	6 (5.0-12.0)	0.000*
Reductie in activiteit	12 (7.0-15.0)	8 (5.0-10.0)	0.000*
Reductie in motivatie	9 (6.8-12.0)	6 (5.0-10.0)	0.014*
Cognitieve vermoeidheid	10 (6.0-14.5)	6 (4.0-12.0)	0.016*
HADS (0-21)			
Angst	5 (3.0-9.0)	3 (1.0-6.0)	0.044*
Depressie	4 (1.8-6.0)	2 (0.0-3.0)	0.000*
MMQ (0-80)**	10 (4.0-16.0)	5 (2.0-12.0)	0.077
RAND-36 (0-100)			
Fysieke component score	37.3 (29.6-47.5)	55.2 (49.4-58.0)	0.000*
Mentale component score	49.4 (36.9-51.4)	53.9 (47.7-56.8)	0.002*

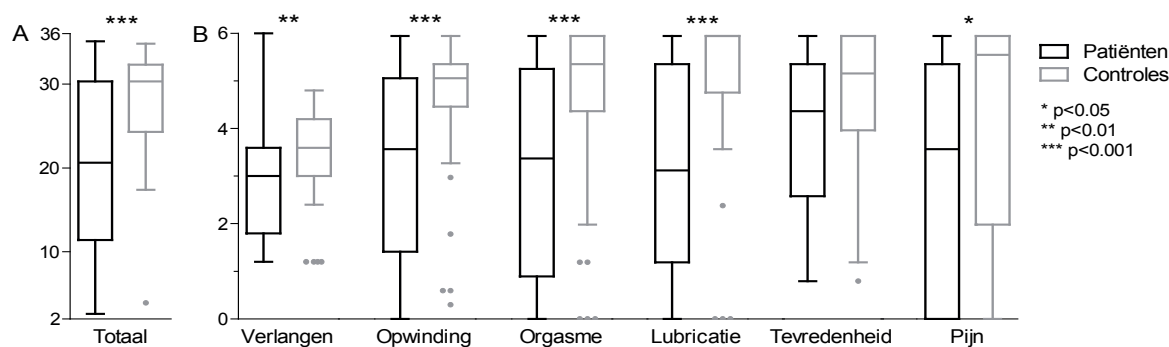
Waarden worden weergegeven als de mediaan (interkwartielafstand) tenzij anders is aangegeven.

* Significante p-waarden ($p < 0.05$)

Missende waarden waren 7% voor de FSFI totaal score en <5% voor andere parameters.

** De MMQ werd door 10 patiënten en 8 controles niet ingevuld omdat ze geen relatie hadden.

Figuur 1. FSFI totaal (A) en subdomein (B) scores bij patiënten met pSS en controles.



Noot: Boxplot (Tukey); box geeft de mediaan met interkwartielafstand aan; lijnen geven 1,5x de interkwartielafstand aan; • geven uitschieters aan.

en controles met klachten van vaginale jeuk of infecties in het afgelopen jaar.

Psychologische karakteristieken, symptomen van pSS en kwaliteit van leven

Patiënten met pSS scoorden hoger op alle 5 domeinen van de MVI en hadden hogere HADS-scores vergeleken met controles, wat aangeeft dat zij meer symptomen van vermoeidheid, depressie en angst hadden (Tabel 2). Daarnaast leken patiënten minder tevreden over hun relatie dan controles (MMQ), dit verschil was echter niet statistisch significant. Tot slot rapporteerden patiënten een slechtere kwaliteit van leven, zowel fysiek als mentaal, dan controles.

Subjectieve symptomen van pSS, gemeten met de ESSPRI, waren in de patiëntengroep positief ge-

correleerd met angst ($\rho=0.355$, $p<0.05$) en depressie ($\rho=0.410$, $p<0.01$), gemeten met de HADS, en negatief gecorreleerd met de mentale kwaliteit van leven ($\rho=-0.517$, $p<0.001$), gemeten met de RAND-36.

Associatie van seksuele functie met ziekteactiviteit en psychosociale kenmerken

Een verminderde seksuele functie (lage FSFI) was geassocieerd met meer subjectieve symptomen van pSS (ESSPRI), reductie in motivatie en cognitieve vermoeidheid (MVI), depressieve symptomen (HADS), ontevredenheid over de relatie (MMQ) en een slechtere mentale kwaliteit van leven (RAND-36 mentale component score; Tabel 3). In het multivariabele regressiemodel waren alleen depressieve symptomen gerelateerd aan seksuele disfunctie (Tabel 4).

Tabel 3. Relatie tussen seksuele functie (FSFI) en zorgen omtrent de seksuele functie (FSDS) met ziektekenmerken en psychosociale karakteristieken bij patiënten met pSS

	FSFI** (n=33)	P-waarde	FSDS (n=46)	P-waarde
Leeftijd (jaren)	-0.349	0.050	0.219	0.148
Ziekte duur (jaren)	-0.139	0.447	0.077	0.616
ESSDAI score	0.065	0.723	-0.069	0.651
ESSPRI totaal score	-0.378	0.033*	0.504	0.000*
Droogheid	-0.129	0.480	0.239	0.114
Vermoeidheid	-0.162	0.376	0.305	0.041*
Pijn	-0.273	0.130	0.365	0.014*
MVI				
Algemene vermoeidheid	-0.223	0.219	0.344	0.021*
Lichamelijke vermoeidheid	-0.328	0.067	0.366	0.014*
Reductie in activiteit	-0.309	0.091	0.399	0.007*
Reductie in motivatie	-0.444	0.011*	0.545	0.000*
Cognitieve vermoeidheid	-0.389	0.028*	0.474	0.001*
HADS				
Angst	-0.293	0.104	0.342	0.021*
Depressie	-0.555	0.001*	0.411	0.005*
MMQ	-0.526	0.004*	0.340	0.045*
RAND-36				
Fysieke component score	0.049	0.791	-0.066	0.666
Mentale component score	0.365	0.040*	-0.444	0.002*

* Significante p-waarden ($p<0.05$)

** Patiënten die geen geslachtsgemeenschap hadden in de afgelopen vier weken werden uitgesloten (n=13).

De mate waarin patiënten zich zorgen maakten om hun seksuele functie (FSFI) was geassocieerd met subjectieve symptomen van pSS (ESSPRI), alle vijf domeinen van vermoeidheid (MVI), symptomen van angst en depressie (HADS), ontevredenheid over de relatie (MMQ) en een slechtere mentale kwaliteit van leven (RAND-36 mentale component score; Tabel 3). De FSFI en FSFI waren niet geassocieerd met ziekte duur of systemische ziekteactiviteit (ESSDAI).

De seksuele functie werd niet beïnvloed door de relatiestatus, het opleidingsniveau, of patiënten betaald werk hadden, de menstruatiestatus en de aanwezigheid van vaginale jeuk of infecties (data niet getoond).

Communicatie met de reumatoloog

Tweede (n=31) van de patiënten met pSS had nog nooit over seksuele klachten gepraat met haar reumatoloog. Van deze groep patiënten had ruim de helft (58%) een FSFI-score onder de 26.55. Dit wijst erop dat een deel van de patiënten, ondanks de aanwezigheid van seksuele klachten, deze klachten niet met hun reumatoloog bespreken en dat ook de reumatologen niet altijd naar seksuele klachten vragen. De meest genoemde redenen waarom patiënten met lage FSFI-scores hun seksuele klachten niet besproken hadden waren dat het onderwerp nooit was aangekaart door de reumatoloog (n=5), de klachten niet ernstig genoeg waren (n=3), het gebruik van glymmiddelen de klachten voldoende verlichtte (n=2) of dat de patiënt geen seksuele relatie had (n=2).

Discussie

Deze studie toont aan dat vrouwen met pSS vergeleken met controles een significant slechtere seksuele functie hebben op het gebied van verlangen, opwinding, orgasme, lubricatie en pijn. Maar liefst 56% van de patiënten had seksuele disfunctie volgens de FSFI. Bovendien ervoeren patiënten meer zorgen omtrent hun seksuele functioneren en waren patiënten vaker seksueel inactief. Zoals verwacht liet het domein lubricatie het grootste verschil zien tussen patiënten en controles, en gebruikten vrouwen met pSS vaker glymmiddelen dan controles. Deze resultaten komen overeen met eerdere onderzoeken die lieten zien dat vaginale droogte een

veelvoorkomend symptoom van pSS is (Cirpan et al., 2007; Haga, Gjesdal, Irgens, & Ostensen, 2005; Lehrer, Bogursky, Yemini, Kase, & Birkenfeld, 1994; Marchesoni et al., 1995). Vaginale droogte kan leiden tot dyspareunie en seksuele disfunctie veroorzaken.

Naast vaginale droogte laten onze resultaten zien dat diverse fysieke en psychologische gevolgen van pSS geassocieerd zijn met seksuele disfunctie. Seksuele disfunctie was geassocieerd met patiëntgerapporteerde symptomen van pSS, vermoeidheid, depressie, ontevredenheid over de relatie en slechtere mentale kwaliteit van leven. Tevens bestond een sterke relatie tussen patiëntgerapporteerde symptomen van pSS en psychologische onrust omtrent seksuele disfunctie. Seksuele disfunctie was niet geassocieerd met systemische ziekteactiviteit. Deze resultaten wijzen erop dat subjectieve symptomen van pSS (vermoeidheid en pijn), gemeten met de ESSPRI, een grotere rol spelen in het ervaren van seksuele disfunctie dan orgaanbetrokkenheid bij pSS, gemeten met de ESSDAI. Dit valt mogelijk te verklaren doordat in de ESSDAI ook afwijkingen worden gescoord die geen symptomen hoeven te geven en dus het seksueel functioneren niet direct beïnvloeden, bijvoorbeeld cytopenie of serologische activiteit. De ESSPRI en ESSDAI zijn dan ook complementaire indices die matig met elkaar correleren (Seror et al., 2013). Het zou echter interessant zijn om te onderzoeken of de ESSDAI wel geassocieerd is met objectieve parameters van vaginale bevochtiging en ontsteking.

Opvallend is dat algemene droogheidsklachten, zoals gemeten met de ESSPRI, niet correleren met vaginale lubricatie. Deze bevinding hangt mogelijk samen met het gegeven dat vaginale droogte bij pSS een andere pathogenese heeft dan droogheid van de mond en ogen bij pSS. De bevochtiging van de vagina bestaat grotendeels uit transsudaat vanuit de bloedvaten in de lamina propria, terwijl de mond en ogen worden bevochtigd door exocriene klieren.

In het multivariabele model was alleen depressie significant gecorreleerd met de FSFI-score. Depressie is eerder beschreven als veroorzaker van seksuele disfunctie (Fabre & Smith, 2012). Zoals eerder is aangetoond, rapporteerden patiënten met pSS meer depres-

Tabel 4. Multivariabel lineair regressiemodel van parameters die geassocieerd zijn met de FSFI score bij patiënten met pSS (n=30)

	B	95% BI	p
ESSPRI*	4.867	-9.418, 19.151	0.486
MVI reductie in motivatie	0.186	-0.640, 1.011	0.645
MVI cognitieve vermoeidheid	-0.394	-0.900, 0.111	0.120
HADS depressie**	-21.377	-36.062, -6.692	0.006 [§]
MMQ***	-1.784	-3.902, 0.333	0.094
RAND-36 mentale component score*	15.196	-2.879, 33.272	0.095

Patiënten die in de afgelopen vier weken geen geslachtsgemeenschap hadden en/of geen relatie hadden werden uitgesloten (n=16).

[§] Significante p-waarden (p<0.05)

Gecorrigeerde R² = 0.385

* Reverse en logaritmische transformatie

** Logaritmische transformatie

*** Wortel-transformatie

sieve symptomen, en waren depressieve symptomen geassocieerd met hogere ESSPRI-scores (Cho et al., 2013; Segal et al., 2012). Depressie zou daarom tevens een deel van de relatie tussen het ervaren van symptomen van pSS en seksuele disfunctie kunnen verklaren. Deze resultaten moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd, omdat symptomen van vermoeidheid bij pSS, zoals verminderde motivatie, de HADS score voor depressie kunnen vertekenen. Onze resultaten bevestigden dat patiënten met pSS vaak ernstige vermoeidheidsklachten hebben (Segal et al., 2008). Bovendien scoort het overgrote deel van de pSS patiënten ruim onder de afkapwaarde voor depressie (8 punten) (Bjelland et al., 2002).

Volgens onze resultaten bespreekt de meerderheid van de patiënten met seksuele klachten deze klachten nooit met haar reumatoloog. Mogelijk zijn reumatologen en patiënten terughoudend om seksualiteit bespreekbaar te maken omdat zij zich onvoldoende bewust zijn van de invloed van pSS op de seksuele functie. Normen en waarden en angst voor een negatieve reactie spelen tevens een belangrijke rol. Uit onze ervaring blijkt echter dat patiënten over het algemeen positief reageren wanneer de seksuele functie ter sprake wordt gebracht door de reumatoloog. De reumatoloog kan bijvoorbeeld vragen naar vaginale droogte en welke invloed dat heeft op de seksuele functie van de patiënt. Naarmate dit aspect van de ziekte vaker aandacht krijgt, zal de reumatoloog meer geoefend worden in het bespreken van seksualiteit. Een grotere kennis over de pathogenese en behandeling van vaginale droogte en seksuele disfunctie bij Sjögren maken het makkelijker om het onderwerp te bespreken.

De behandelopties voor Sjögren en seksuele disfunctie bij Sjögren zijn momenteel beperkt. Het is voor de patiënt echter belangrijk dat de klachten worden erkend, en dat zij meer informatie krijgen over dit aspect van de ziekte. De reumatoloog kan adviezen geven over de symptomatische behandeling van vaginale droogte door middel van glijmiddelen, bevochtigende crèmes en bij postmenopausale patiënten lokale hormoonsuppletie. Zo nodig kan de patiënt worden doorverwezen naar een gynaecoloog of seksuoloog. Nieuwe systemische behandelopties voor pSS, zoals abatacept en rituximab, hebben een gunstig effect op de ziekteactiviteit, vermoeidheid, en kwaliteit van leven in het algemeen, en verbeteren mogelijk ook de seksuele functie (Meijer et al., 2010; Meiners et al., 2012, 2014). Seksuele functie zou daarom als uitkomstmaat moeten worden meegenomen in toekomstige studies waarin nieuwe behandelingen voor pSS worden onderzocht.

Dit onderzoek heeft enkele mogelijke beperkingen. Hoewel geen verschillen zijn gevonden in de leeftijd of ziektekenmerken tussen patiënten die wel of niet de vragenlijst hadden teruggestuurd, kan een selectiebias niet volledig worden uitgesloten. De respons binnen onze patiëntengroep was vergelijkbaar met een vergelijkbaar Nederlands onderzoek in een reumatologische

populatie (Schouffoer et al., 2009). We hebben helaas geen informatie over de controles die de vragenlijst niet terug hebben gestuurd, maar de FSFI-scores in onze controlegroep zijn vergelijkbaar met de resultaten van andere Nederlandse controlegroepen (Nieuwenhof et al., 2010; Schouffoer et al., 2009; ter Kuile et al., 2006). Ten tweede is de FSFI gevalideerd in een populatie met een stabiele relatie. In onze studie zijn ook patiënten en controles die geen partner hadden meegenomen, omdat zij wel seksueel actief kunnen zijn. De subgroepanalyse waarbij patiënten die niet seksueel actief waren werden uitgesloten, leverde echter overeenkomstige resultaten op. Deze studie heeft zich enkel gericht op de communicatie tussen patiënt en reumatoloog, terwijl ook de communicatie tussen patiënt en huisarts over de seksuele functie belangrijk kan zijn voor de patiënt. Tot slot moet het multivariabele model van de FSFI voorzichtig worden geïnterpreteerd, omdat dit bedoeld is als een verkennende analyse, en er niet genoeg patiënten zijn geïncludeerd om definitieve uitspraken te doen.

Conclusie

Samenvattend ervaren vrouwen met pSS significant meer seksuele disfunctie en zorgen omtrent hun seksuele functie dan controles. De seksuele functie van patiënten met pSS wordt beïnvloed door zowel fysieke drempels zoals vaginale droogte, pijn en vermoeidheid, als door psychologische gevolgen van de ziekte. Het is belangrijk dat reumatologen het onderwerp ter sprake brengen, omdat veel patiënten het onderwerp niet zelf aan zullen kaarten. Daarnaast moet bij patiënten met vaginale droogte of chronische dyspareunie zonder oorzaak aan het syndroom van Sjögren worden gedacht en naar mond- en oogdroogheid worden gevraagd. Er is meer onderzoek nodig naar de pathogenese van vaginale droogte en seksuele disfunctie bij pSS. Meer kennis over dit aspect van de ziekte zal de aandacht voor dit probleem onder reumatologen, gynaecologen en seksuologen vergroten, en bijdragen aan het onderzoek naar de optimale multidisciplinaire behandeling van pSS.

Literatuur

- Anyfanti, P., Pyrasopoulou, A., Triantafyllou, A., Doumas, M., Gavrilaki, E., Triantafyllou, G., ... Douma, S. (2013). The impact of frequently encountered cardiovascular risk factors on sexual dysfunction in rheumatic disorders. *Andrology*, 1, 556–62.
- Arrindell, W. A., Boelends, W., & Lambert, H. (1983). On the psychometric properties of the Maudsley Marital (MMQ): evaluation of self-ratings in distressed and normal volunteer couples based on the Dutch Version. *Personality and Individual Differences*, 4, 293–306.
- Belenguer, R., Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., del Pino, J., Sentis, J., Aguilo, S., & Font, J. (2005). Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23, 351–356.

- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, 52, 69–77.
- Cho, H. J., Yoo, J. J., Yun, C. Y., Kang, E. H., Lee, H. J., Hyon, J. Y., ... Lee, Y. J. (2013). The EULAR Sjogren's syndrome patient reported index as an independent determinant of health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome patients: in comparison with non-Sjogren's sicca patients. *Rheumatology (Oxford, England)*, 52, 2208–2217.
- Cirpan, T., Guliyeva, A., Onder, G., Terek, M. C., Ozsaran, A., Kabasakal, Y., ... Yucebilgin, S. (2007). Comparison of human papillomavirus testing and cervical cytology with colposcopic examination and biopsy in cervical cancer screening in a cohort of patients with Sjogren's syndrome. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 28, 302–306.
- Derogatis, L. R., Rosen, R., Leiblum, S., Burnett, A., & Heiman, J. (2002). The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 28, 317–330.
- Fabre, L. F., & Smith, L. C. (2012). The effect of major depression on sexual function in women. *The Journal of Sexual Medicine*, 9, 231–239.
- Ferreira, C. D. C., Maria, L., Cristina, A., Oliveira, V., Carvalho, J. F. De, Aires, R., ... Rabelo, F. D. S. (2013). Frequency of sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*, 53, 35–41.
- Fox, R. I. (2005). Sjogren's syndrome. *Lancet*, 366, 321–331.
- Haga, H. J., Gjesdal, C. G., Irgens, L. M., & Ostensen, M. (2005). Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 34, 45–48.
- Lehrer, S., Bogursky, E., Yemini, M., Kase, N. G., & Birkenfeld, A. (1994). Gynecologic manifestations of Sjogren's syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 170, 835–837.
- Maddali Bongi, S., Del Rosso, A., Orlandi, M., & Matucci-Cerinic, M. (2013). Gynaecological symptoms and sexual disability in women with primary Sjogren's syndrome and sicca syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31, 683–690.
- Marchesoni, D., Mozzanega, B., Sandre, P. De, Romagnolo, C., Franca, P., Maggino, T., ... Gambari, P. F. (1995). Gynaecological aspects of primary Sjogren's syndrome. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 63, 49–53.
- Meijer, J. M., Meiners, P. M., Vissink, A., Spijkervet, F. K., Abdulahad, W., Kamminga, N., ... Bootsma, H. (2010). Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 62, 960–968.
- Meiners, P. M., Arends, S., Brouwer, E., Spijkervet, F. K., Vissink, A., & Bootsma, H. (2012). Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71, 1297–1302.
- Meiners, P. M., Vissink, A., Kroese, F. G. M., Spijkervet, F. K. L., Smitt-Kamminga, N. S., Abdulahad, W. H., ... Bootsma, H. (2014). Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73, 1–4.
- Meyer-Bahlburg, H. F., & Dolezal, C. (2007). The female sexual function index: a methodological critique and suggestions for improvement. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 33, 217–224.
- Mulherin, D. M., Sheeran, T. P., Kumararatne, D. S., Speculand, B., Luesley, D., & Situnayake, R. D. (1997). Sjogren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104, 1019–1023.
- Nieuwenhof, H. P. Van De, Meeuwis, K. A. P., Nieboer, T. E., Vergeer, M. C. M., Massuger, L. F. A. G., & Hullu, J. A. De. (2010). The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*.
- Ostensen, M. (2004). New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Practice & research.Clinical Rheumatology*, 18, 219–232.
- Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsigh, R., ... D'Agostino Jr, R. (2000). The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 26, 191–208.
- Schouffoer, A. A., van der Marel, J., Ter Kuile, M. M., Weijnenborg, P. T., Voskuyl, A., Vliet Vlieland, C. W., ... Vliet Vlieland, T. P. (2009). Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Arthritis and Rheumatism*, 61, 1601–1608.
- Segal, B., Pogatchnik, B., Holker, E., Liu, H., Sloan, J., Rhodus, N., & Moser, K. L. (2012). Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurologica Scandinavica*, 125, 272–278.
- Segal, B., Thomas, W., Rogers, T., Leon, J. M., Hughes, P., Patel, D., ... Moser, K. (2008). Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 59, 1780–1787.
- Seror, R., Bootsma, H., Saraux, A., Bowman, S. J., Theander, E., Brun, J. G., ... Mariette, X. (2014). Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjogren's syndrome with EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Annals of the Rheumatic Diseases*.
- Seror, R., Gottenberg, J. E., Devauchelle-Pensec, V., Dubost, J. J., Le Guern, V., Hayem, G., ... Mariette, X. (2013). European League Against Rheumatism Sjogren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjogren's Syndrome Patient-Reported Index: a complete picture of primary Sjogren's syndrome patients. *Arthritis Care & Research*, 65, 1358–64.
- Skopouli, F. N., Papanikolaou, S., Malamou-mitsi, V., Papanikolaou, N., & Moutsopoulos, H. M. (1994). Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 53, 569–573.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 315–325.
- Spinoven, P., Ormel, J., Sloekers, P. P., Kempen, G. I., Speckens, A. E., & Van Hemert, A. M. (1997). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychological Medicine*, 27, 363–370.
- Ter Kuile, M. M., Brauer, M., & Laan, E. (2006). The Female Sexual Function Index (FSFI) and the Female Sexual Distress Scale (FSDS): psychometric properties within a Dutch population. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 32, 289–304.
- Tristano, A. G. (2009). The impact of rheumatic diseases on sexual function. *Rheumatology International*, 29, 853–860.
- Van der Zee, K. I., & Sanderma, R. (1993). *Het meten van de algemene gezondheidstoestand met de RAND-36: een handleiding*. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken.
- Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., ... Weisman, M. H. (2002). Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61, 554–8.
- Wiegel, M., Meston, C., & Rosen, R. (2005). The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 31, 1–20.

Financiering

De auteurs hebben geen financiering ontvangen voor het uitvoeren van dit onderzoek.

Belangenconflict

De auteurs verklaren dat zij geen belangenconflict hebben.

Summary**The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function**

Objective: Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an auto-immune systemic disease in which the tear- and salivary gland are involved. In addition, women with pSS show a high prevalence of vaginal dryness and dyspareunia. Our aim was to compare sexual functioning and sexual distress in women with pSS to healthy controls, and to assess parameters that are associated with sexual dysfunction and distress in pSS.

Methods: Forty-six women fulfilling the AECG criteria for pSS (mean age 46.3 ± 10.5) and 43 age-matched healthy controls were included. Participants completed self-administered questionnaires, viz. Female Sexual Function Index (FSFI), Female Sexual Distress Scale (FSDS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Maudsley Marital Questionnaire (MMQ) and RAND 36-item health survey (RAND-36). In addition, the systemic disease activity and patient reported symptoms were recorded in patients.

Results: Women with pSS had impaired sexual functioning compared to healthy controls (median FSFI 20.6 vs. 30.3, $p < 0.001$), as reflected by significantly lower scores in the domains of desire, arousal, orgasm, lubrication and pain. Furthermore, pSS patients experienced more sexual distress (median FSDS 7 vs. 4, $p < 0.05$) and were sexually active less frequently than controls (76% vs. 93%, $p < 0.05$). Sexual dysfunction correlated significantly with patient-reported symptoms of pSS (ESSPRI), symptoms of fatigue (MFI), depressive symptoms (HADS), relationship dissatisfaction (MMQ) and lower mental quality of life (RAND-36).

Conclusion: Women with pSS have impaired sexual function and more sexual distress compared to healthy controls. Sexual functioning and distress are influenced by vaginal dryness and patient-reported symptoms of pSS.

Keywords: Sjögren's syndrome, Vaginal dryness, Sexual dysfunction, Female Sexual Function Index, Healthy controls

Trefwoorden: Syndroom van Sjögren, vaginale droogte, seksuele disfunctie, Female Sexual Function Index, kwaliteit van leven