

MEDIZIN: Übersichtsarbeit

Diagnostik und Therapie des Sjögren-Syndroms

The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome

Dtsch Arztebl Int 2017; 114(20): 354-61; DOI: 10.3238/arztebl.2017.0354  
Stefanski, Ana-Luisa; Tomiak, Christian; Pleyer, Uwe; Dietrich, Thomas; Burmester, Gerd Rüdiger; Dörner, Thomas

Artikel	Autoren	Abbildungen & Tabellen	Literatur	Briefe & Kommentare	Statistik
---------	---------	------------------------	-----------	---------------------	-----------

**Hintergrund:** Das Sjögren-Syndrom ist eine der häufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei mindestens 0,4 %.

**Methode:** Die Übersichtsarbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed. Auf die erneuerten Klassifikationskriterien und aktuellen Therapieempfehlungen wird besonders hingewiesen.

**Ergebnisse:** Das klinische Bild des Sjögren-Syndroms umfasst ein breites Spektrum an Manifestationen, von dem lokalen Befall exokriner Drüsen mit den Leitsymptomen Keratokonjunktivitis sicca und Xerostomie bis hin zu extraglandulärer systemischer Beteiligung verschiedener Organe. Zusätzlich bestimmt die Fatigue die Lebensqualität der Patienten. Serologisch können antinukleäre Autoantikörper Anti-Ro/SSA und Anti-La/SSB neben Rheumafaktoren nachgewiesen werden. Als histologisches Kennzeichen imponiert eine fokale lymphozytäre Infiltration bei unauffälligen Azini, wobei die Erkrankung ein substantiell erhöhtes Risiko für ein Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe aufweist (circa 5 % der Patienten). Das primäre Sjögren-Syndroms (pSS) lässt sich von einer sekundären Form (sSS) abgrenzen, die als Begleiterscheinung im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen auftreten kann. Ein sSS koexistiert insbesondere mit systemischem Lupus erythematoses (15–36 %), rheumatoider Arthritis (20–32 %) sowie limitierter und progressiver systemischer Sklerose (11–24 %). Therapeutisch ist eine Basistherapie Patienten mit systemischer Beteiligung vorbehalten, die Datenlage zur Wirksamkeit ist allerdings begrenzt. Die Komplexität des Krankheitsbildes erfordert eine interdisziplinäre Betreuung je nach klinischer Manifestation.

**Schlussfolgerung:** Verbesserung der Lebensqualität, medikamentöse und nicht-medikamentöse Kontrolle der Krankheitsaktivität und das Lymphomrisiko stehen in der interdisziplinären Betreuung von Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vordergrund. Zukünftige Therapieansätze müssen die Heterogenität der Erkrankung berücksichtigen.

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung unklarer Genese, die durch Schädigung insbesondere der Tränen- und Speicheldrüsen mit Sicca-Beschwerden als Leitsymptom sowie durch variable Organmanifestationen gekennzeichnet ist. Die vielfältige Symptomatik des Sjögren-Syndroms führt dazu, dass die Patienten unterschiedliche Fachärzte, zum Beispiel Allgemeinmediziner, Augen-, HNO- oder Zahnärzte, zur Erstkonsultation aufsuchen. Für Ärzte unterschiedlicher Disziplinen ist es somit wichtig, über aktuelle Aspekte der klinischen Manifestationen, erneuerte Klassifikationskriterien und therapeutische Möglichkeiten informiert zu sein.

Das primäre Sjögren-Syndroms (pSS) lässt sich von einer sekundären Form (sSS) abgrenzen, die als Begleiterscheinung im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen auftreten kann. Ein sSS koexistiert insbesondere mit systemischem Lupus erythematoses (15–36 %), rheumatoider Arthritis (20–32 %) sowie limitierter und progressiver systemischer Sklerose (11–24 %), seltener mit Multipler Sklerose und autoimmunen Leber- und Schilddrüsenerkrankungen (1). Dabei beschreibt der Begriff „sekundär“ keine zeitliche Reihenfolge in der Krankheitsmanifestation: Die zugrunde liegende Erkrankung kann sich zuerst mit Sicca-Symptomatik präsentieren und sich erst im Verlauf demaskieren. Die Diagnosestellung ist im Falle von überlappenden Krankheitsentitäten oftmals anspruchsvoll. Aufgrund des eigenständigen Krankheitsverlaufs (inklusive Prognose) ist es wichtig, die primäre von der sekundären Form der Erkrankung zu unterscheiden.

## Epidemiologie

Zur Prävalenz und Inzidenz des Sjögren-Syndroms liegen heterogene Daten vor, was durch unterschiedliche Studiendesigns und Klassifikationskriterien bedingt ist. Zum selteneren pSS wurde weltweit eine Prävalenz von 61 auf 100 000 Einwohner mit höchster Prävalenz in Europa ermittelt (2). Frauen erkranken sehr viel häufiger als Männer am Sjögren-Syndrom; die Geschlechterpräferenz beträgt 9:1 bis 19:1. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der primären Form liegt bei 56 Jahren; einen weiteren Erkrankungsgipfel gibt es zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Allerdings gehen erste Symptome der Diagnosestellung oft um Jahre voraus. Verlässliche Daten zur Epidemiologie in Deutschland fehlen bislang. Unter Einbeziehung des häufigeren sekundären Sjögren-Syndroms wird von einer Prävalenz von mindestens 0,4 % ausgegangen (3).

## Klinische Manifestation

Sicca-Symptome machen gemäß der bisher größten publizierten Kohorte mit bis zu 98 % die häufigste Manifestation des Sjögren-Syndroms aus (4). Die Keratokonjunktivitis sicca wird von den Patienten als Fremdkörpergefühl, Brennen oder Reiben der Augen beziehungsweise erhöhte Lichtempfindlichkeit beschrieben. Eine ausgeprägte Xerostomie als Zeichen der Stomatitis sicca macht sich klinisch bemerkbar durch Schwierigkeiten beim längeren Sprechen sowie beim Kauen und Einspeicheln trockener Nahrungsmittel. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besteht eine etwa doppelt so hohe Prävalenz von Karies und frühem Zahnverlust, bei deutlich reduzierter mundgesundheitsbezogener Lebensqualität. Rezidivierende, enorale Infektionen mit Candida albicans treten sogar 10-mal häufiger auf (5). Andererseits werden Sicca-Beschwerden mit zunehmendem Alter und bei Polypharmazie oft beschrieben: Circa 5–35 % der Allgemeinbevölkerung leiden unter Augentrockenheit (6), und circa 20 % der Zahnarztpatienten sind von Mundtrockenheit betroffen (7). Eine wichtige Rolle bei der Interpretation der Beschwerden spielt somit die eingehende Anamnese (inklusive Medikamente) sowie die klinische Untersuchung, gefolgt von speziellen Funktionstests. *Tabelle 1* stellt Differenzialdiagnosen zu glandulären Beschwerden zusammen. Darüber hinaus ist auf weitere Sicca-Symptome zu achten, wie trockener Husten bei Tracheobronchitis sicca, Sicca-Symptome im Nasen-Rachenraum beziehungsweise im Genitaltrakt, die sich als eine erhöhte Infektanfälligkeit beziehungsweise Dyspareunie manifestieren.

**Tabelle 1**

Differenzialdiagnosen der glandulären Manifestationen

Bild vergrößern

Alle Bilder

Tabelle 1	
Differenzialdiagnosen der glandulären Manifestationen (ausgeführt nach [8])	
<b>erhöhte Augen-Rachen-Schleimhauttrockenheit sicca</b>	
<b>normale Sekretproduktion (Schirmer-Test unauffällig)</b>	<b>eingeschränkte Sekretproduktion (pathologischer Schirmer-Test)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>→ Umweltfaktoren (Klimatage, Rauchen, PC-Arbeit)</li><li>→ Infektionen der oberen Atemwege, Rötze</li><li>→ Tagen von Kontaktlinsen</li><li>→ früherer Mundschleimhaut nach LASIK-Operationen, bei Diabetes</li><li>→ neurologische Leiden</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ medikamenteninduziert: Anticholinergika, Antihistaminika, Hypnotika, Antidepressiva, Diuretika</li><li>→ plasmazelluläre Dysglobulinämie</li><li>→ Zustand nach Bestrahlung Kopf/Hals</li><li>→ chronische Virusinfektionen (HCV, HIV)</li><li>→ Sarkoidose, Lymphom</li><li>→ Sjögren (primär- und sekundär)</li><li>→ IgG4-assoziierte Erkrankung</li></ul>
<b>Syndrom</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>→ medikamenteninduziert: Anticholinergika, Antihistaminika, topische Antidepressiva, Diuretika, Antihypertensiva u. a.</li><li>→ Angestrichung, endogene Depression, Fibromyalgie, Rötze/Anorexia</li><li>→ Zustand nach Bestrahlung im Kopf/Hals-Bereich</li><li>→ systemische Erkrankungen (Sarkoidose, Amyloidose, HCV, HIV)</li></ul>	
<b>Funktionseinschränkung</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>→ auf bakterielle Infektion, Autoimmunität, mechanische Obstruktion durch Steine</li><li>→ chronisch: chronische Sialadenitis, Nageleuse (Parodontitischronik)</li></ul>	<b>erhöhter Sekretfluss</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>→ akut: virale Infektion (Mumps, EBV, CMV)</li><li>→ chronisch: chronische Infektionen (HCV, HIV), Diabetes mellitus, Autoimmunität, Anorexia, Amyloidose, IgG4-assoziierte Erkrankung, Hyperparathyreoidismus</li></ul>

Über episodische oder chronische, meist beidseitige Parotisschwellungen berichten bis zu 34 % der Sjögren-Patienten (9). Dabei ist die Abgrenzung eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) der B-Zell Reihe wichtig, das bei etwa 5 % der Patienten mit einem pSS auftreten kann (10). Das Risiko hierfür ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht (relatives Risiko [RR]: 13,7). Zu den signifikanten Prädiktoren für die Entwicklung eines NHL zählen Komplementerniedrigung (RR: 8,3), Kryoglobulinämie (RR: 6,8), Lymphadenopathie (RR: 3,7), histologischer Nachweis von ektopen keimzentrenähnliche Strukturen, eine persistierende Parotisschwellung und Hautvaskulitis (10, 11). Diese Patienten gelten als Hochrisikogruppe und benötigen eine engmaschigere Verlaufskontrolle sowie gegebenenfalls weitere Untersuchungen, wie Röntgendiagnostik des Thorax und Abdomensonografie, wobei valide Empfehlungen für ein Lymphom-Screening nicht vorliegen.

Unter den extraglandulären Manifestationen treten Arthralgien und eine meist nicht erosiv verlaufende Polyarthritits bei circa 50 % der Patienten am häufigsten auf (9). Eine pulmonale Beteiligung über die reine Sicca-Symptomatik hinaus entwickelt sich meist in Form einer interstitiellen Lungenerkrankung oder follikulären Bronchiolitis, oft nach langjähriger Krankheitsaktivität (9–12 %) (9, 12). Etwa 10 % der Patienten weisen kutane Läsionen auf, überwiegend in Form einer Vaskulitis mit Beteiligung der kleinen und mittelgroßen Gefäße an den unteren Extremitäten. Darüber hinaus finden sich weitere seltenere Hautmanifestationen, wie zum Beispiel annuläres Erythem, Urtikariavaskulitis oder hypergammaglobulinämische Purpura (9). Eine renale Beteiligung bei circa 5 % der Patienten geht meist einher mit tubulointerstitiellen Veränderungen, oft assoziiert mit einer distalen renal-tubulären Azidose vom Typ I mit hypokaliämischer Muskelhypotonie; Glomerulonephritiden sind beim pSS selten (9, 13).





Lippendrüsenbiopsie, sodass diese auch die höchste Wertigkeit unter den Kriterien erhalten. Ein Score von mindestens 4 erlaubt die Klassifikation (*Kasten*). Die *Grafik* zeigt einen diagnostischen Algorithmus für das Sjögren-Syndrom unter Berücksichtigung der erneuerten Klassifikationskriterien und der unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen.

Grafik

Diagnostischer Algorithmus des Sjögren-Syndroms

Bild vergrößern

Alle Bilder

GRAFIK

Screening-Fragen

– trockene Augen > 3 Monate

– trockener Mund > 3 Monate

mögliche Basisdiagnostik

– unstimulierter Gesamtspeicheltest

– Schirmer-Test

– Lissamingrün- oder Fluorescein-Test

– ANA-Immunfluoreszenz

– ANA-Titer, Ro/SSA-Titer

– Lippendrüsenbiopsie

Fokus-Score ≥ 1 Fokus/4 mm²

erweiterte Diagnostik

(Beispiele je nach Klinik bzw. ESSDAI)

– Arthrosonographie, Gelenkspunktion

– LuFu, HRCT, 6-Minuten-Gehtest

– Schädel-MRT, ENMG, Liquorpunktion

– cave: Non-Hodgkin-Lymphom

– bei Schwangerschaft cave: kongenitaler Herzblock

Diagnostischer Algorithmus des Sjögren-Syndroms

ANA, antinukleärer Antikörper; ENMG, Elektroneuromyographie; ESSDAI, EULAR – Sjögren’s syndrome disease activity index; HRCT, hochauflösende (high resolution) Computertomographie; LuFu, Lungenfunktionsdiagnostik

Kasten

Neue Klassifikationskriterien

Bild vergrößern

Alle Bilder

KASTEN

Neue Klassifikationskriterien (modifiziert nach [20])

• aktuelle europäisch-amerikanische Konsensuskriterien zur Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms

– unstimulierter Gesamtspeichel-Test<sup>1)</sup> pathologisch ≤ 0,1 mL/Minute (1 Punkt)

– Schirmer-Test pathologisch (< 5 mm in 5 Minuten) (1 Punkt)

– pathologischer Befund in der Lissamingrün- oder Fluoresceinfärbung (≥ 5 im Ocular Staining Score oder ≥ 4 im Van Bijsterveld Score) (1 Punkt)

– Autoantikörper-Nachweis: Anti-Ro/SSA (3 Punkte)

– Histologie<sup>2)</sup> – fokale lymphozytäre Sialadenitis, Fokus-Score ≥ 1 Fokus/4 mm², 1 Fokus = 50 Lymphozyten/4 mm² (3 Punkte)

• Diagnose gilt als gesichert bei ≥ 4 Punkten, nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

– Einchlusskriterien: Augen- und/oder Mundtrockenheit seit mindestens 3 Monaten ohne andere Erklärung (z. B. Medikamente, Infektion)

– Ausschlusskriterien: Zustand nach Bestrahlung der Kopf-/Halsregion, HIV/Aids, Sarkoidose, aktive Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (PCR-Replikationsrate), Amyloidose, Graft-versus-host-Erkrankung, IgG4-assoziierte Erkrankung

• Bedingung für die Klassifikation als pSS ist das Fehlen jeder weiteren potenziell assoziierten Erkrankung.

<sup>1)</sup> Der Patient wird gebeten, ruhig zu sitzen, nicht zu sprechen oder zu kauen über 5–15 Minuten, die während der Zeit entstandene Speichel werden in Reibchen überführt und gemessen.

<sup>2)</sup> Biopsie in Lokalanästhesie durchgeführte Entnahme von 3–5 kleinen Speicheldrüsen der Unterlippe, Probe in Formalin fixiert und HE gefärbt, dann kleine Paraffinblöcke nach Drogen HE, Hämatoxylin-Eosin, PCR, „primaries chain reaction“

Objektivierung der Sicca-Symptome

Einfach durchführbar sind Schirmer- und Saxon-Test, wobei die Ergebnisse nicht gut mit den Beschwerden korrelieren und im Gesamtkontext bewertet werden sollten. Die Zusammenarbeit mit der Ophthalmologie ist in diesem Zusammenhang sehr wichtig: Mittels topisch applizierter Vitalfarbstoffe können Horn- und Bindehautschäden der Keratokonjunktivitis sicca visualisiert und graduiert werden (Lissamingrün- oder Fluorescein-Färbung). Direkte Speichelmessungen sind zwar der Goldstandard in der Diagnostik, in der täglichen Routine aber aufwendig. Die Parotis-Sialographie beziehungsweise die Speicheldrüsenszintigraphie lassen insbesondere eine hinreichende Spezifität vermissen. Als nichtinvasive Methode ist die Sonographie der großen Speicheldrüsen ein fester Bestandteil im klinischen Alltag. Die Methode ist allerdings noch nicht ausreichend validiert, um in die Klassifikationskriterien aufgenommen zu werden (21).

Labordiagnostik

Die Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA) in der Immunfluoreszenz ist sehr relevant für die Diagnose von Kollagenosen. Bis zu 83 % der Patienten mit pSS zeigen positive ANA-Titer (22). Niedrigtitrige (< 1 : 160) und unspezifische ANA-Muster finden sich allerdings auch bei 5–20 % der allgemeinen, gesunden Bevölkerung (23). Diagnostisch wegweisend für das Sjögren-Syndrom bei positivem ANA-Befund ist ein feingranuläres Fluoreszenzmuster, das sich bei circa 40–75 % der pSS-Patienten als Anti-Ro/SSA- beziehungsweise bei circa 23–52 % als Anti-La/SSB-Antikörper differenzieren lässt (24). Durch die neuerdings hohe Wertigkeit der Anti-Ro/SSA-Antikörper in den aktuellen Klassifikationskriterien ist davon auszugehen, dass deutlich mehr der neu klassifizierten Sjögren-Patienten im Vergleich zu den historischen Kohorten erhöhte Antikörpertiter aufweisen. Positive Antikörpertiter korrelieren mit frühem Krankheitsbeginn, intensiverer Gewebeeinfiltration und höherer Prävalenz für extraglanduläre Manifestationen. Positive Anti-Ro/SSA finden sich aber auch im Rahmen anderer Kollagenosen. Der klinische Kontext ist entscheidend insbesondere in der Unterscheidung zwischen überlappenden Krankheitsentitäten. Interessanterweise

können serologische Autoimmunphänomene bis zu 20 Jahre vor der Manifestation erster Krankheitssymptome nachgewiesen werden (25). Weitere serologische Auffälligkeiten sind der Nachweis von Rheumafaktoren (60–75 %) sowie eine polyklonale Hypergammaglobulinämie als Zeichen der erhöhten B-Zell-Aktivität.

In der Etablierungsphase befinden sich Biomarker, die eine prognostische Aussagekraft aufweisen und sich als Verlaufsparemeter eignen. Ein Anstieg von Beta-2-Mikroglobulin und freien Immunglobulin-Leichtketten ist mit einem erhöhten Lymphomrisiko assoziiert (26). Als neuer Biomarker hat sich erst kürzlich Siglec-1 herauskristallisiert: Der indirekte Interferon-Marker korreliert mit hoher Krankheitsaktivität und extraglandulären Manifestationen (27).

## Histologie

Pathognomonisch für das Sjögren-Syndrom ist der histopathologische Nachweis von fokal periduktal lokalisierten lymphozytären Infiltraten im exokrinen Drüsengewebe bei sonst intakten Azini. Die Infiltrate bestehen vorwiegend aus CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, darüber hinaus einigen CD8<sup>+</sup>-T- und CD19<sup>+</sup>-B-Zellen, Plasmazellen und dendritischen Zellen. Zur Unterscheidung anderer Krankheitsentitäten bedarf es einer fundierten Expertise in Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen zur histopathologischen Beurteilung (28). Eine Mindestanzahl von 50 mononukleären Zellen/4 mm<sup>2</sup> wurde als Fokus-Score 1 definiert. Ein Fokus-Score  $\geq 1$  korreliert mit den phänotypischen Charakteristika des Sjögren-Syndroms.

## Therapie

Trotz zunehmender Erkenntnis über die Mechanismen der Pathogenese ist eine zielgerichtete Therapie des Sjögren-Syndroms zurzeit nicht möglich. Die Behandlung ist individuell und richtet sich nach der Krankheitsaktivität sowie dem Vorhandensein und Ausmaß von extraglandulären Manifestationen. Beim sSS richtet sich die Behandlungsindikation nach der Grunderkrankung. Prinzipiell sollte die Therapie in einem interdisziplinären Team unter Beteiligung von Allgemeinmedizинern, internistischen Rheumatologen, Augen-, HNO- und Zahnärzten erfolgen. Je nach Organbefall beziehungsweise Klinik sind Kollegen weiterer Fachrichtungen (Gynäkologen, Pneumologen, Neurologen und andere) hinzuzuziehen. Eine immunmodulatorische Basistherapie ist Patienten mit extraglandulärer Beteiligung vorbehalten. Zur Erfassung der systemischen Krankheitsaktivität wurde der „EULAR Sjögren's syndrome disease activity index“ (ESSDAI) entwickelt und validiert (29, e7).

## Therapie der Sicca-Beschwerden

Für die meisten Patienten steht die Verbesserung der Lebensqualität durch Behandlung der Sicca- und Fatigue-Symptomatik im Vordergrund. Gleichzeitig stellt dies den Arzt vor eine große Herausforderung, da wenige evidenzbasierte Therapiemöglichkeiten und somit allein symptomlindernde Therapien zur Verfügung stehen (*Tabelle 2*). Wichtig ist dabei die Patientenschulung zur Einhaltung alltäglicher Verhaltensregeln (30) – sei es zur Beeinflussung von Umweltfaktoren (zum Beispiel Luftbefeuchtung), zur Vorbeugung (zum Beispiel Fluoride zur Kariesprophylaxe, Nikotinkarenz), zur Vermeidung von Müdigkeit verstärkenden Faktoren (zum Beispiel Schlafhygiene) oder zur körperlichen Fitness (aerobes Ausdauertraining bei Fatigue).

**Tabelle 2**  
Therapieempfehlungen für Sicca-Symptome und Fatigue beim primären Sjögren-Syndrom

[Bild vergrößern](#) [Alle Bilder](#)

TABELLE 2	
Therapieempfehlungen für Sicca-Symptome und Fatigue beim primären Sjögren-Syndrom (modifiziert nach [30])	
Indikation	Therapie (Evidenzgrad)
Keratokonjunktivitis sicca	– Patientenschulung/Anticholinergika vermeiden/Tränenersatzmittel (A)
	– Sekretagoga: Pilocarpin, Cevimeline* (A) → cave: Schwitzen, Flush, Kopfschmerzen, Nausea
	– Cyclosporin-A-Augentropfen 0,1 % (B) → cave: Augenbrennen bei moderaten bis schweren Korneaschäden
	– kurzfristig Kortikosteroide lokal (C) → cave: Glaukom, Katarakt
	– Punktum Lacrimale Plugs (C), Sklerallinsen (C)
Stomatitis sicca	– Patientenschulung/Xerostomie begünstigende Medikamente vermeiden (A)
	– topisch Fluoride zur Kariesprophylaxe (A)
	– Sekretagoga: Pilocarpin, Cevimeline* (A) → cave: Schwitzen, Flush, Kopfschmerzen, Nausea
	– Speichelersatzmittel, zuckerfreie Kaugummis, Elektrostimulation der Speicheldrüsen (C)
Rhinitis sicca	– Nasenöl → cave: keine abschwellenden Nasentropfen
Tracheobronchitis sicca	– Pilocarpin, Bromhexin, Inhalation mit Natriumchlorid, Vermeidung von dehydrierenden Substanzen (z. B. Kamille)
Dyspareunie	– lokal östrogenhaltige Ovula
Fatigue	– aerobes Ausdauertraining (B)
	– Hydroxychloroquin (C)
	→ cave: jährliche ophthalmologische Kontrollen

Evidenzgrade gemäß Centre for Evidence-based Medicine in Oxford:  
(A) basiert auf Meta-Analysen oder mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie  
(B) basiert auf mindestens einer gut angelegten experimentellen Studie  
(C) basiert auf mindestens einer gut angelegten deskriptiven Studie oder auf Fall-Kontroll-Studien  
(D) basiert auf Expertenmeinung  
\* Cevimeline ist in Deutschland nur über die internationale Apotheke zu beziehen.

Unterschiedliche Tränenersatzmittel stehen als Behandlungsmöglichkeit der Keratoconjunktivitis sicca zur Verfügung. Gemäß der komplexen Physiologie des dreischichtig aufgebauten präokulären Tränenfilms – Lipidschicht, wässrige Phase und Muzinschicht – variiert auch die Zusammensetzung der eingesetzten Tränenersatzmittel. Da immunmedierte Mechanismen in der Pathogenese des trockenen Auges eine wichtige Rolle spielen, hat die antiinflammatorische Behandlung mit Cyclosporin-A-Augentropfen einen hohen Stellenwert erlangt. Dies konnte in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) belegt werden und führte kürzlich in Europa zur Zulassung einer 0,1-prozentigen kationischen Emulsion durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (31). Zusätzliche Maßnahmen, die für die Patienten eine erhebliche Steigerung der Lebensqualität bedeuten können, sind der Einsatz von Punktum Plugs und die Anpassung extra großer Kontaktlinsen („Sklerallinsen“) mit Wasserspeicherfunktion (32). Hier wird deutlich, wie wichtig die Zusammenarbeit mit den Ophthalmologen ist.

Die Xerostomie erfordert die Zusammenarbeit mit Zahnärzten und HNO-Ärzten. Die Oberfläche der Mundschleimhaut ist vergleichsweise groß, die zu benetzenden Strukturen unterschiedlich (Zunge, Zähne, Zahnfleisch, Mundschleimhaut), und die Speichelzusammensetzung variiert je nach Funktion und Tageszeit. Therapeutisch lassen sich die komplexen Funktionen des Speichels nicht optimal kompensieren. Zwei systematische Untersuchungen zu topischen beziehungsweise nichtpharmakologischen Behandlungen kommen zu dem Schluss, dass Symptome gelindert, der Speichelfluss aber nicht erhöht werden kann (33, 34). Eine besondere Herausforderung stellt die Xerostomie für die zahnärztliche Betreuung dar, da diese auch zu schlechter Tolerierbarkeit von herausnehmbarem Zahnersatz führt. Die Versorgung der Sjögren-Patienten mit Zahnimplantaten führt allerdings zu guten Ergebnissen (35).

Krankheitsmodifizierende Basistherapie

Die Entscheidung zur Intensivierung der Therapie hängt von der Krankheitsaktivität und dem betroffenen Organsystem ab. Allerdings konnte in den wenigen hierzu durchgeführten RCT der sichere Nachweis über die Wirksamkeit von konventionellen „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARD) oder Biologika beim Sjögren-Syndrom nicht erbracht werden (30, 36). Die Therapieentscheidung stützt sich oft auf Erfahrungen bei verwandten rheumatischen Krankheitsentitäten, wie zum Beispiel beim systemischen Lupus erythematodes. Hydroxychloroquin wird analog zu anderen Kollagenosen und bei günstigem Nebenwirkungsprofil als Mittel der Wahl bei verschiedenen leichten bis mittelgradigen systemischen Manifestationen, wie Arthralgien, Arthritis, kutanen Läsionen und Fatigue, eingesetzt. Allerdings zeigen sich gerade am Beispiel von Hydroxychloroquin die Schwierigkeiten im Studiendesign und in der Auswahl der potenziell von einer Therapie profitierenden Patienten: In einer randomisierten kontrollierten Studie zum pSS konnte bezüglich Sicca, Schmerzen und Fatigue nach 24 Wochen kein Unterschied zwischen Hydroxychloroquin und Placebo festgestellt werden (37). Die Studie hatte aber wesentliche Limitationen: Die Patienten wiesen nur eine niedrige Krankheitsaktivität auf, die Beobachtungszeit war kurz und der primäre Endpunkt nicht validiert. Für die Aussagekraft zukünftiger RCT bei dieser heterogenen Erkrankung sind die Rekrutierung repräsentativer Patientengruppen sowie robuste primäre Endpunkte erforderlich.

Hinsichtlich Fatigue konnte in einer Pilotstudie eine moderate Wirksamkeit von Rituximab nachgewiesen werden (38). Dies ließ sich leider innerhalb einer groß angelegten RCT einige Jahre später nicht bestätigen (39).

Entsprechend der Organbeteiligung gibt es unterschiedliche therapeutische Empfehlungen zur Immunsuppression (Tabelle 3). Bei schwerwiegenden Organmanifestationen hat sich der Einsatz von hoch dosiertem Methylprednisolon und Cyclophosphamid bewährt. Im Falle einer schweren Vaskulitis besonders mit begleitender Kryoglobulinämie werden Rituximab beziehungsweise Plasmapherese als Therapiemöglichkeiten empfohlen. Beim Vorliegen eines NHL richtet sich die Therapie nach Subentität und Stadium gemäß aktuellen hämato-onkologischen Leitlinien.

Tabelle 3

Therapieempfehlungen für systemische Manifestationen des primären Sjögren-Syndroms

Bild vergrößern

Alle Bilder

Schwangeren Sjögren-Patientinnen mit hohem Risiko für die Entstehung eines kongenitalen Herzblocks wird Hydroxychloroquin zur Risikominimierung empfohlen, wofür nur retrospektive Daten als Belege vorliegen (40).

Neue Therapieansätze orientieren sich an pathophysiologischen Mechanismen und werden aktuell im Rahmen von RCT mit validierten Instrumenten (ESSDAI) untersucht: Modulation der B-Zell-Hyperaktivität (zum Beispiel Belimumab), Antagonisierung der T-Zell-Kostimulation (zum Beispiel Abatacept), der Effektorzytokine (zum Beispiel Interleukin-6-receptor/Tocilizumab; Interferon  $\alpha$ /Anifrolumab) sowie Vermeidung der Ausbildung von ektopen keimzentrenähnlichen Strukturen (zum Beispiel Lymphotoxin- $\beta$ R-Blockade). Diese Studien müssen sich den Herausforderungen stellen, eine Wirksamkeit hinsichtlich der drei Symptomkomplexe – Sicca-, Fatigue- und extraglandulären Manifestationen – zu demonstrieren.

Interessenkonflikt

Prof. Dörner erhielt Honorare für eine Beratertätigkeit von den Firmen UCB, Novartis und Roche sowie Gelder für die Durchführung von klinischen Studien von den Firmen UCB und Novartis.

Prof. Pleyer erhielt Honorare für eine Beratertätigkeit sowie Vortragshonorare von den Firmen Santen, Théa und Allergan.

Prof. Burmester erhielt Gelder für die Durchführung klinischer Studien von den Firmen Novartis, UCB und Roche.

Dr. Stefanski, Dr. Tomiak und Prof. Dietrich erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 13. 12. 2016, revidierte Fassung angenommen: 14. 3. 2017

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Ana-Luisa Stefanski  
Charite Universitätsmedizin Berlin  
Rheumatologie und klinische Immunologie  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
[Ana-Luisa.Stefanski@charite.de](mailto:Ana-Luisa.Stefanski@charite.de)

Zitierweise

Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T:  
The diagnosis and treatment of Sjögren’s syndrome. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 354–61. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0354

The English version of this article is available online:

[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

### Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:

[www.aerzteblatt.de/lit2017](http://www.aerzteblatt.de/lit2017) oder über QR-Code

eGrafik:

[www.aerzteblatt.de/17m0354](http://www.aerzteblatt.de/17m0354) oder über QR-Code

---

Alle Rechte vorbehalten. [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)