

Das primäre Sjögren-Syndrom – eine Systemerkrankung: Teil 1

Dr. med. Mathias Aeby, PD Dr. med. Britta Maurer, Prof. Dr. med. Oliver Distler

Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich



Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung, die weit mehr ist als eine simple Beteiligung der Speichel- und Tränendrüsen. Häufiger kommt es zu systemischen und teilweise auch organ- oder lebensbedrohenden Manifestationen. Gefürchtet ist besonders die Entstehung eines Lymphoms. In einem ersten Teil fasst dieser Übersichtsartikel aktuelle Entwicklungen zu Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Diagnostik zusammen. Die Therapiemöglichkeiten werden in einem zweiten Teil¹ besprochen.

Einführung

Allgemein

Das Sjögren-Syndrom ist eine der häufigsten systemischen Autoimmunerkrankungen. Es kann als eigenständige Erkrankung (primäres Sjögren-Syndrom) oder als sekundäres Sicca-Syndrom im Rahmen einer anderen systemischen Autoimmunerkrankung (z.B. rheumatoide Arthritis [RA], systemischer Lupus erythematoses [SLE], Mischkollagenose, systemische Sklerose, inflammatorische Myopathien) oder organbezogenen Autoimmunerkrankung auftreten (z.B. autoimmune Hepatopathie, primär sklerosierende Cholangitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Autoimmunthyreoiditis Hashimoto), wobei für gewöhnlich das sekundäre Sicca-Syndrom nicht schwer verläuft und Therapieentscheide durch die Begleiterkrankung diktiert werden [1]. In diesem Artikel fokussieren wir uns auf das primäre Sjögren-Syndrom.

Epidemiologie

Das primäre Sjögren-Syndrom ist insgesamt eine relativ häufige Erkrankung, wobei die Inzidenz- und Prävalenzraten je nach geographischer Region und der angewandten Klassifikationskriterien sehr variieren können. Beispielsweise beträgt gemäss einer Metaanalyse von 2015 die Inzidenzrate 6,92 Fälle pro 100 000 Patientenjahre, die Prävalenzrate 60,82 Fälle pro 100 000 Einwohner [2]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Ratio rund 10:1). Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, am häufigsten aber zwischen 55–65 Jahren. Das primäre Sjögren-Syndrom tritt meist

sporadisch auf. In einer taiwanesischen Studie konnte aber kürzlich ein familiäres Clustering nachgewiesen werden. So beträgt in dieser Studie bei Verwandten ersten Grades das relative Risiko, ein primäres Sjögren-Syndrom zu entwickeln 12,37% [2].

Bedeutung

Die gesundheitlichen und auch ökonomischen Folgen sind bedeutsam. Oft ist die Erkrankung mit einer schweren Einschränkung der Lebensqualität assoziiert, auch wenn keine extraglandulären (systemischen) Manifestationen vorhanden sind, sondern «nur» sogenannte benigne Symptome wie Augen- und Mundtrockenheit, Fatigue, kognitive Einschränkungen, Myalgien oder Arthralgien [3]. Teilweise ist die Einschränkung der Lebensqualität vergleichbar mit derjenigen von RA-, SLE- oder auch Fibromyalgie-Patienten [4]. Die Gesundheitskosten bei Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom sind ebenfalls nicht zu vernachlässigen. So konnte in einer britischen Studie gezeigt werden, dass die jährlichen Gesundheitskosten vergleichbar sind mit den Kosten bei Patienten mit einer RA (2188 vs. 2693 Pfund) und rund doppelt so hoch verglichen mit der Kontrollpopulation (949 Pfund) [5]. Es wird geschätzt, dass die indirekten Kosten zwischen 7677–13502 Pfund liegen [6]. Besonders ins Gewicht fallen hier die Kosten der Zahnpflege. Zudem sind Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom signifikant weniger häufig berufstätig oder sind dies in reduziertem Pensum und erhalten häufiger Sozialleistungen [6]. Trotz der Häufigkeit und der hohen sozioökonomischen Kosten kommt der Erkrankung nicht dieselbe

¹ «Das primäre Sjögren-Syndrom – eine Systemerkrankung: Teil 2» erscheint in Ausgabe 48/2017 des Swiss Medical Forum.



Mathias Aeby

Beachtung zu vergleichen mit anderen rheumatologischen Erkrankungen. So finden sich Ende Februar 2017 im Pubmed mit dem Suchbegriff «Sjögren Syndrome» 15445 Artikel, beim SLE oder der RA deutlich mehr (64191 respektive 131339). Es scheint jedoch, dass in den letzten Jahren das primäre Sjögren-Syndrom Boden gut gemacht hat. So konnten in den letzten Jahren Fortschritte im Verständnis der Pathogenese und prognostischer Marker erzielt, neue Therapieansätze entwickelt und mehrere biologische Therapien untersucht werden, zudem wurden kürzlich neue Klassifikationskriterien und Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität veröffentlicht.

Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie ist weiterhin unklar. Möglicherweise spielen Umwelt- und hormonelle Faktoren (Östrogenmangel) auf dem Boden einer genetischen Prädisposition eine Rolle. Diskutiert werden virale Infekte als mögliche Trigger der Erkrankung (beispielsweise Epstein-Barr-Virus [EBV], Zytomegalie-Virus [CMV], Hepatitis-C-Virus [HCV], humanes T-lymphotropes Virus Typ 1 [HTLV-1], Coxsackievirus, Herpesviren), wobei bis anhin kein Virus als direkt ursächlich nachgewiesen werden konnte [7]. Ob möglicherweise das menschliche Mikrobiom einen Einfluss hat, wird erst seit kurzer Zeit untersucht. Beim Sjögren-Syndrom spielen sowohl das angeborene (zum Beispiel Interferon [IFN]) als auch das adaptive (B- und T-Zellen) Immunsystem eine Rolle [8, 9]. Dies wird auch durch kürzlich publizierte genomweite Assoziationsstudien (GWAS) gestützt. So konnten Sjögren-Syndrom-assoziierte Risikogene für die B- und T-Zell-Signaltransduktion, das IFN-System, den «nuclear factor kappa pathway» und die Antigenpräsentation (HLA-DRA, HLA-DQB1, HLA-DQA1) identifiziert werden [9, 10].

Eine entscheidende Bedeutung beim primären Sjögren-Syndrom spielt die B-Zellhyperaktivität. Diese manifestiert sich mit positiven Autoantikörpern (SS-A, SS-B, RF), einer Kryoglobulinämie und einer Hypergammaglobulinämie. Speicheldrüsenepithelzellen kommt ebenfalls eine massgebliche Rolle zu, wobei deswegen teilweise der Begriff der autoimmunen Epithelitis verwendet wird. So spielen diese Zellen nicht nur eine passive Rolle, sondern agieren als antigenpräsentierende Zellen und sind damit in die Rekrutierung und Aktivierung von B- und T-Zellen involviert [11, 12]. Ähnlich wie beim SLE konnte des Weiteren gezeigt werden, dass dem IFN-System ebenfalls eine besondere Bedeutung zukommt. So ist bei rund 50% der Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom eine sogenannte IFN-Signatur vorhanden [8]. Besonders erwähnenswert ist BAFF («B-cell activating factor»). Dies

ist ein Zytokin, welches durch unterschiedliche Zellen produziert werden kann (inkl. antigenpräsentierende Zellen, aktivierte T-Lymphozyten oder Epithelzellen) und dessen Expression durch Typ-I- und Typ-II-IFN induziert wird. BAFF spielt bei der Aktivierung, Proliferation, Reifung und beim Überleben von B-Zellen wie auch in der Plasmazelldifferenzierung eine wichtige Rolle [13]. Somit bildet BAFF die Verbindung zwischen dem angeborenen und adaptiven Immunsystem und ist daher ein vielversprechendes therapeutisches Zielmolekül.

Ein besonderes Merkmal des primären Sjögren-Syndroms ist die Bildung von ektopen lymphoiden Strukturen in den exokrinen Drüsen, bestehend aus B- und T-Zellen. In rund 25–30% werden zudem Keimzentrum-ähnliche Strukturen gebildet (bestehend aus proliferierenden B-Zellen und follikulären dendritischen Zellen). In diesen ektopen lymphoiden Strukturen wird mithilfe von follikulären T-Helfer-Zellen die B-Zellaktivierung, -proliferation und -differenzierung in Autoantikörper-produzierende Plasmazellen unterstützt [8, 9]. Abbildung 1 gibt zusätzliche Informationen über die Pathogenese beim primären Sjögren-Syndrom.

Klinik

Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine äusserst heterogene Erkrankung mit einem breiten Spektrum an klinischen und laborchemischen Manifestationen. In den folgenden Abschnitten wird darauf eingegangen.

Sicca-Symptome

Zu den häufigsten und meist frühesten Symptomen gehören die Augen- und Mundtrockenheit.

Xerophthalmie

Mögliche Symptome der Xerophthalmie sind Fremdkörpergefühl, Jucken, Brennen, Schmerzen, Lichtempfindlichkeit und auch rezidivierende Konjunktivitis. Die Patienten sind möglicherweise empfindlicher gegenüber Rauch oder Kontaktlinsen. Im Falle einer schweren Benetzungsstörung sind korneale Ulzerationen eine potentielle Komplikation. Die Xerophthalmie gehört zu den störendsten Symptomen beim primären Sjögren-Syndrom und kann die Lebensqualität stark einschränken. Gemäss einer Studie ist die Einschränkung bei schwerer betroffenen Patienten vergleichbar mit derjenigen bei Patienten mit einer moderaten bis schweren Angina pectoris [14] und die Patienten sind theoretisch bereit, die Augentrockenheit gegen zwei Jahre ihres Lebens «einzutauschen». Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass in einer Studie bis zu

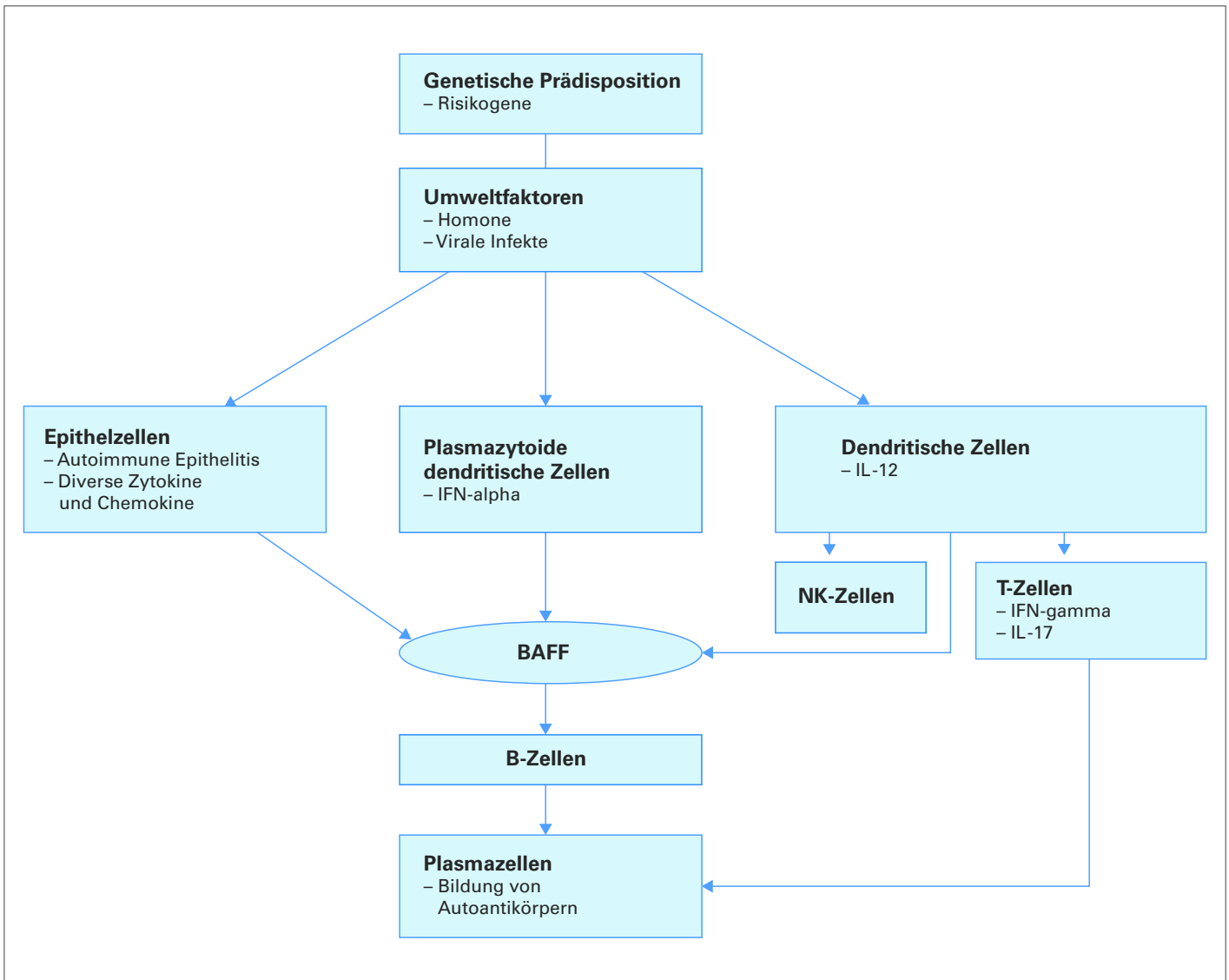


Abbildung 1: Primäres Sjögren-Syndrom – Pathogenese. Es wird vermutet, dass es bei genetisch prädisponierten Individuen in den Drüsen durch einen Trigger (z.B. ein Virus) über eine Aktivierung von plasmazytoiden dendritischen Zellen zu einer vermehrten Produktion von Interferon(IFN)-alpha kommt. Das IFN-alpha führt dazu, dass die Epithelzellen über eine Sekretion von Zytokinen und Chemokinen (z.B. BAFF, IL-7, IL-22, IL-6, CXCL10, CXCL12, CXCL13) B- und T-Zellen rekrutieren und aktivieren, was dann zur Bildung von Autoantikörper-bildenden Plasmazellen führt. Dendritische Zellen aktivieren via Interleukin(IL)-12 ebenfalls natürliche Killerzellen(NK)-Zellen und T-Zellen (vor allem T1-Helferzellen, aber auch T17-Helferzellen), welche pro-inflammatorische Zytokine wie z.B. IL-17 oder IFN-Gamma sezernieren. Sowohl IFN-alpha als auch IFN-gamma führen zu einer Überproduktion von BAFF («B-cell activating factor»). Schliesslich resultiert ein Circulus vitiosus der Immunaktivierung, in dem auf der einen Seite die IFN-alpha-Produktion der dendritischen Zellen (Immunkomplex-vermittelt) anhaltend stimuliert wird und auf der anderen Seite IFN das adaptive Immunsystem unterhält.

40% der Patienten mit objektivierbarer Xerophthalmie diese nicht bemerkt haben [4]. Entsprechend wichtig ist es, bei Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom, auch bei fehlenden Sicca-Symptomen, weitergehende Abklärungen durchzuführen.

Xerostomie

Die Xerostomie, oftmals weniger gut toleriert als die Xerophthalmie, kann sich mit einem vermehrten Durstgefühl, Schwierigkeiten beim Reden oder Schlucken (insbesondere von trockener Nahrung), brennen-

den Schmerzen, Geschmacksveränderungen und Halitosis manifestieren. Durch die Mundtrockenheit kann der Schlaf gestört sein. Besondere Bedeutung bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom haben die Parodontose und vor allem eine rasch progrediente Karies. Letztere kann an ungewöhnlichen Stellen auftreten (wie den Schneidezähnen und am Zahnfleischrand) und ist bei Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom signifikant häufiger, ebenso Zahnextraktionen, was sich in höheren Kosten für Zahnbehandlungen niederschlägt [4]. Es ist wichtig, bei rasch fortschrei-

tender Karies an die Möglichkeit eines primären Sjögren-Syndroms zu denken und frühzeitig prophylaktische Massnahmen zu ergreifen. Aufgrund der verminderten Menge an Tränen und Speichel, die eine antimikrobielle Wirkung aufweisen, kann es gehäuft zu Infektionen kommen, im Bereich des Mundes sind dies oftmals Candidainfektionen.

Weitere Sicca-Symptome

Die Drüsen der Haut (Xerosis cutis mit Pruritus), der Vagina (Pruritus, Dyspareunie), der Luftwege (trockener Husten bei Xerotrachea, rezidivierende Infekte, Heiserkeit bei Larynxbeteiligung) oder auch der Nase können ebenfalls betroffen sein.

Extraglanduläre Manifestationen

Daten bezüglich Häufigkeit der extraglandulären Manifestationen variieren je nach Publikation. Kürzlich publizierte Studien konnten zeigen, dass das primäre Sjögren-Syndrom in der Tat eine systemische Erkrankung ist. So lag in 70–80% der Fälle eine systemische Manifestation vor, bei 15% war diese schwer [15]. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass extraglanduläre Manifestationen auch ohne Sicca-Symptomatik und als initiale Manifestation vorhanden sein können. Eine skandinavische Studie zeigte, dass Arthralgien, Fatigue, Myalgien und ein Raynaud-Phänomen zu den häufigsten extraglandulären Symptomen gehören, hingegen hämatologische, neurologische, renale oder pulmonale Manifestationen weniger häufig sind [2]. Demgegenüber fand eine spanische Studie neben einer Gelenkbeteiligung auch häufig eine Lungen-, Nieren- oder Hautbeteiligung [15].

Allgemeinsymptome

Diese sind häufig. Ein oft führendes und die Lebensqualität einschränkendes Symptom sind die Fatigue und eine allgemein verminderte Leistungsfähigkeit, wobei sich nicht selten die Fatigue unverhältnismässig zur Krankheitsaktivität respektive dem gesetzten Schaden verhält. Subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust, Nachtschweiss und eine Lymphadenopathie sind weitere mögliche Allgemeinsymptome, besonders bei jungen Erwachsenen [12].

Beteiligung des muskuloskelettalen Systems

Bei rund 50% der Patienten kommt es zu Arthralgien und Arthritiden [1, 16]. Hierbei finden sich vorwiegend generalisierte Arthralgien sowohl der kleinen als auch grossen Gelenke, chronisch oder rezidivierend, weniger häufig auch Arthritiden. Letztere können den Sicca-Symptomen vorausgehen und betreffen vorwiegend die kleinen oder mittelgrossen Gelenke (Handgelenke,

Metacarpophalangeal[MCP]- und proximale Interphalangeal[PIP]-Gelenke), können somit eine RA imitieren, sind aber für gewöhnlich mild und nicht erosiv. Arthralgien oder Arthritiden sind häufig mit anderen systemischen Manifestationen assoziiert.

Generalisierte Myalgien sind ebenfalls häufig, wobei eine manifeste Begleitmyositis insgesamt die Ausnahme ist [2]. Entsprechend sind die Muskelenzyme für gewöhnlich normal. Generalisierte Schmerzen im Sinne einer Fibromyalgie kommen oft vor und werden mit einer Häufigkeit von 35–50% angegeben [1]. In einer Studie von 2016 konnte gezeigt werden, dass das Fibromyalgiesyndrom bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom mit einer schweren Depression und höheren subjektiven Krankheitsscores assoziiert ist [2].

Beteiligung der Haut

Verschiedenste Hautveränderungen sind möglich. Eine kutane Vaskulitis kommt in rund 10% der Fälle vor, wobei die palpable Purpura die häufigste Manifestation darstellt. Weitere vaskulitische Läsionen sind erythematöse Maculae, Papeln, Ulzerationen, urtikarielle Hautveränderungen, Knoten und periunguale Infarkte oder auch eine Gangrän. Eine nicht palpable Purpura findet sich für gewöhnlich bei Patienten mit einer Hypergammaglobulinämie. Annuläre, polyzyklische Hautveränderungen (ein Äquivalent des subakuten, kutanen Lupus erythematoses) kommen bei rund 10% der Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom vor [1, 16], sind typischerweise photosensitiv, am häufigsten im Gesicht, am Nacken oder an den Armen lokalisiert und mit SS-A-Antikörpern assoziiert. Es kommt nach Abheilung nicht zu einer Vernarbung oder einer Atrophie.

Beteiligung der Lungen

Beim Sjögren-Syndrom liegt je nach Detektionsmethode in 10–20% der Fälle eine Lungenbeteiligung vor [1], je nach Studie sogar in bis zu 40%. Dies kann im Rahmen von Bronchiektasen oder einer interstitiellen Lungenbeteiligung in Form einer nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP), gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP), lymphoiden interstitiellen Pneumonie (LIP) oder auch Bronchiolitis geschehen [16]. Seltener Manifestationen wurden ebenfalls beschrieben. Erwähnenswert sei hier die Tatsache, dass eine Pleuritis respektive Pleuraergüsse insgesamt seltene Manifestationen sind und an eine andere oder zusätzliche Kollagenose (Overlap-Syndrom), wie zum Beispiel einen SLE, denken lassen sollten. Für gewöhnlich macht eine Lungenbeteiligung milde Symptome und zeigt einen schleichenden Verlauf, wobei eine kürzlich publizierte Studie eine Assoziation mit einer schlech-

teren Lebensqualität und einem schlechteren Überleben fand [15]. Da das Sjögren-Syndrom seronegativ sein kann, muss auch bei unauffälligen Autoantikörpern bei unklarer Lungenerkrankung an die Möglichkeit eines primären Sjögren-Syndroms gedacht werden.

Beteiligung der Nieren

Eine Nierenbeteiligung liegt in 4–30% der Fälle vor [1]. Typisch ist eine tubulointerstitielle Nephritis (rund 10%) [16], was zu einer distalen tubulären Azidose führen kann mit Elektrolytstörungen, Kreatininanstieg, milder Proteinurie, hypokaliämischer Paralyse oder auch einer Nephrolithiasis. Das primäre Sjögren-Syndrom kann seltener auch mit einem Fanconi-Syndrom assoziiert sein. Die tubulointerstitielle Nephritis ist für gewöhnlich eine frühe Manifestation. Eine glomeruläre Beteiligung ist ebenfalls möglich (rund 5%) [16], wobei dies typischerweise in Form einer membranproliferativen Glomerulonephritis geschieht und eine späte Manifestation darstellt. Proliferative oder membranöse Glomerulonephritiden können ebenfalls vorkommen. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit einer glomerulären Beteiligung eine schlechtere Prognose aufweisen (chronische Niereninsuffizienz, Lymphom oder Tod), insbesondere wenn diese kryoglobulinä-misch vermittelt ist.

Beteiligung des Nervensystems

In bis zu 20% der Fälle ist das Nervensystem betroffen und bei rund einem Drittel der Patienten gehen die neurologischen Manifestationen der Diagnose des primären Sjögren-Syndroms voraus [1]. In rund 10% ist das periphere Nervensystem betroffen (Mononeuritis multiplex, sensomotorische Neuropathie, Hirnnervenbeteiligung, Polyneuropathie oder Polyradikulo-neuropathie, «small fiber»-Neuropathie, Ganglionopathie). Die Mononeuritis multiplex ist mit der tiefsten Überlebensrate assoziiert, die sensorische Ganglionopathie ist die am meisten invalidisierende und die axonale Polyneuropathie die häufigste Neuropathie beim primären Sjögren-Syndrom [15]. Das zentrale Nervensystem kann ebenfalls betroffen sein (Meningitis, Enzephalitis, Meningoenzephalitis, zerebrale Vaskulitis, Anfälle, Schlaganfall, transverse Myelitis, Multiple-Sklerose-ähnliche Läsionen), wobei die genaue Prävalenz und auch klinische Bedeutung insgesamt Gegenstand kontroverser Diskussionen sind und die Abgrenzung zu anderen neurologischen Erkrankungen nicht einfach ist [15].

Gastrointestinale Beteiligung

Der gesamte Gastrointestinaltrakt kann betroffen sein. Neben der Trockenheit kann auch eine Ösopha-

gusdysmotilität zu einer Dysphagie führen. Durch eine Gastritis mit Nachweis von lymphozytären Infiltraten, ähnlich wie bei der Speicheldrüsenbiopsie, kann es zu Übelkeit und epigastrischen Schmerzen kommen. Leberwerterhöhungen finden sich bei 10–20% der Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom, wobei differentialdiagnostisch neben medikamentös-toxischen, infektiösen oder metabolischen Ursachen insbesondere bei einem cholestatischen Muster auch an eine primär biliäre Cholangitis (positive antimitochondriale Antikörper) oder selten an eine Autoimmunhepatitis zu denken ist. Akute oder chronische Pankreatitiden sind beschrieben, insgesamt aber selten. Für gewöhnlich ist die Pankreasbeteiligung asymptomatisch.

Kryoglobulinämie

Das primäre Sjögren-Syndrom ist häufiger mit einer Typ-2- oder Typ-3-Kryoglobulinämie assoziiert. Das klinische Spektrum variiert von milden Symptomen wie Purpura, Raynaud-Phänomen, Arthralgien, Fatigue bis zu schweren Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen mit zum Beispiel Glomerulonephritis, Hautnekrosen und Beteiligung des peripheren Nervensystems. Die Kryoglobulinämie ist zudem mit einem erhöhten Lymphomrisiko assoziiert [1].

Lymphom

Das Risiko für Lymphome (insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome) ist beim primären Sjögren-Syndrom erhöht. Neuere Studien gehen von einem tieferen relativen Risiko aus verglichen mit älteren Daten [9]. Rund 5–10% der Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom entwickeln ein Lymphom [17]. Diese Zahl erscheint den Autoren relativ hoch und ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass diese Zahlen aus Zentren mit oft schweren und systemischen Manifestationen stammen. Insbesondere ein tiefes Komplement C4, eine Kryoglobulinämie sowie eine palpable Purpura sind mit einem erhöhten Lymphomrisiko assoziiert [15], aber auch ein rezidivierendes Anschwellen der Speicheldrüsen, eine Lymphopenie, positive SS-A-/SS-B-Antikörper oder positive Rheumafaktoren [2]. Negative SS-A-/SS-B-Antikörper scheinen protektiv zu sein. In rund 80% der Fälle ist das Lymphom extranodal lokalisiert, in 20% nodal (mehrheitlich zervikal, supra-klavikulär und/oder axillär). Lymphome entstehen am häufigsten in den Speicheldrüsen (vor allem der Parotis), können aber auch an anderen Stellen wie dem Magen, der Schilddrüse, der Orbita, der Lunge oder des Nasopharynx auftreten [1, 12]. Letzteres insbesondere bei Patienten asiatischer Abstammung. Am häufigsten ist das MALT(«mucosa associated lymphoid tissue»)-Lym-

phom, möglich ist beispielsweise aber auch das diffus grosszellige B-Zell-Lymphom. Insbesondere bei unilateral vergrösserter, verhärteter Speicheldrüse oder rascher Grössenprogredienz sollte an die Möglichkeit eines Lymphoms gedacht werden, ebenso bei B-Symptomen, bei Auftreten einer Hypogammaglobulinämie oder wenn ein vorgängig positiver Rheumafaktor negativ wird. Im Falle einer hilären und/oder mediastinalen Lymphadenopathie oder eines Lungenknotens muss ebenfalls an ein Lymphom gedacht werden, wobei eine benigne Lymphadenopathie andererseits auch häufig Ausdruck des primären Sjögren-Syndroms ist.

Andere Manifestationen

Ein häufigeres «Schlüsselzeichen» des Sjögren-Syndroms ist eine Vergrösserung der Speicheldrüsen, vor allem der Parotis und Glandula submandibularis. Dies kann chronisch oder episodisch auftreten und ist für gewöhnlich bilateral, kann aber unilateral beginnen [12]. Die Schwellung kann mit Schmerzen assoziiert sein. Abbildung 2 zeigt eine bilaterale Parotisvergrösserung. Ein Raynaud-Phänomen ist häufig (10–37%), wobei der klinische Verlauf verglichen mit der systemischen Sklerose milder ist [12] und den Sicca-Symptomen um mehrere Jahre vorausgehen kann. In der Regel finden sich in der Kapillarmikroskopie keine morphologisch veränderten Kapillaren, insbesondere keine typischen Zeichen einer organischen Mikroangiopathie. Eine Herzbeteiligung ist insgesamt selten, wobei eine Perikarditis die häufigste Manifestation ist, normalerweise aber milde verläuft und asymptomatisch ist. Von besonderer Bedeutung ist die Möglichkeit eines kongenitalen Herzblocks bei SS-A-positiven Frauen. In die-

sem Fall ist von einer Risikoschwangerschaft auszugehen und die Kontrollen entsprechend anzupassen (fötale Sonographie ab der 16. Schwangerschaftswoche [SSW], zuerst wöchentlich, ab der 26. SSW dann zweiwöchentlich).

Erwähnenswert ist des Weiteren die interstitielle Zystitis. Diese ist nicht selten und kann merkliche Symptome verursachen (wie suprapubische oder perianale Schmerzen, Dysurie, Pollakisurie und Nykturie).

Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom haben eine erhöhte Prävalenz für andere Autoimmunkrankheiten inklusive Thyroiditis, primär biliärer Cholangitis und Zöliakie. Am häufigsten und besonders erwähnenswert ist die autoimmune Thyreoiditis, da sich diese in bis zu 30% bei Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom entwickeln kann [18], wobei hierfür positive Antikörper (Anti-Thyreoperoxidase[TPO]-Antikörper) einen Risikofaktor darstellen. Regelmässige Kontrollen des TSH sind bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom sinnvoll, insbesondere auch in der Differentialdiagnose der Fatigue.

Trias aus Trockenheit, Schmerz und Fatigue

Ein Grossteil der Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom haben keine extraglandulären Symptome. Viele Frauen mittleren Alters präsentieren sich mit der Trias aus Trockenheit, Schmerzen und Fatigue, nicht selten auch assoziiert mit Schlafstörungen, Angstsymptomen und Depression. Diese Patienten scheinen eine Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms darzustellen mit insgesamt weniger systemischer Beteiligung und weniger immunologischer Features [12, 15]. In einer Studie von 2015 konnte die Assoziation zwischen Fatigue und höherer Inzidenz von Angst- und Schlafstörungen, Depression und unspezifischen Symptome wie Myalgien, Arthralgien und Malaise nachgewiesen werden [2].

Endpunkte

Eine Schwierigkeit in der Evaluation der Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom, insbesondere auch im Rahmen von Studien, ist die schlechte Korrelation zwischen den vom Patienten angegebenen subjektiven Beschwerden und der ärztlich eingeschätzten Krankheitsaktivität. Von der «European League Against Rheumatism» (EULAR) wurden kürzlich zwei Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität entwickelt, was eine homogene Evaluation der systemischen Manifestationen erlauben soll und einen grossen Schritt vorwärts darstellt [19, 20]. Beide Scores werden zunehmend im Rahmen von Studien als Einschlusskriterien und Endpunkte angewendet. Der ESSDAI («EULAR Sjögren's syndrome disease activity index») er-

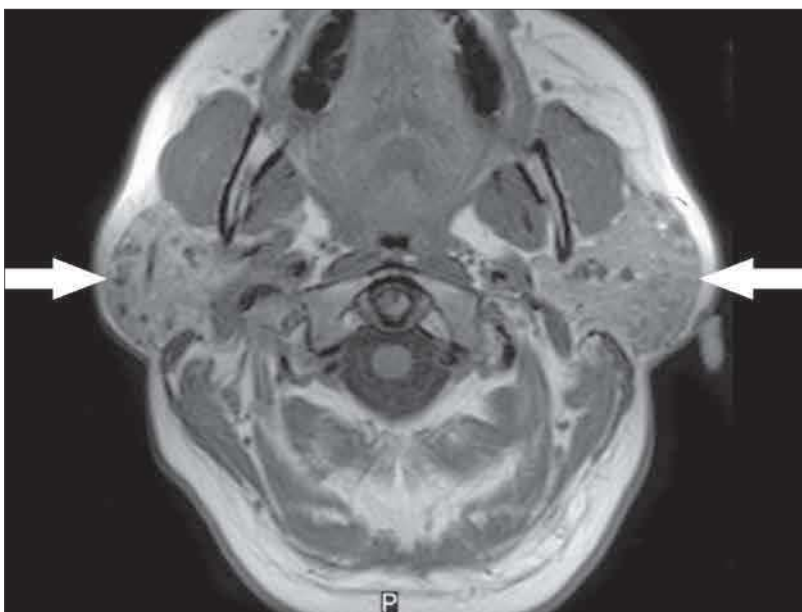


Abbildung 2: Beidseitige Parotisvergrösserung (Pfeile).

fasst in 12 Bereichen die Organmanifestationen, beim ESSPRI («EULAR Sjögren's syndrome patient-reported index») wird mittels Fragebogen der Schweregrad der Trockenheit, Müdigkeit und des Schmerzes durch den Patienten anhand einer visuellen Analogoskala dokumentiert. Diese zwei Scores korrelieren ebenfalls nur wenig, insbesondere bei Patienten mit den Symptomen von Trockenheit, Fatigue und Schmerz, und sollten daher komplementär verwendet und separat evaluiert werden.

Verlauf – Prognose

Der Verlauf ist gewöhnlich langsam progredient. Generell ist die Prognose gut und die Mortalität verglichen mit der Normalbevölkerung nicht erhöht, sofern keine schweren extraglandulären Manifestationen auftreten oder ungünstige Prognosefaktoren vorliegen (schwere Parotisbeteiligung, Vaskulitis, Lymphom, tiefes Komplement C4, Kryoglobulinämie) [12].

Wie auch bei anderen entzündlichen Systemerkrankungen (z.B. SLE) konnte kürzlich auch beim primären Sjögren-Syndrom eine signifikant höhere Inzidenz an zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen verglichen mit gesunden Kontrollen nachgewiesen werden [2]. Todesursachen sind vorwiegend auf kardiovaskuläre Ereignisse, Infekte und Malignome zurückzuführen, Hospitalisationen auf eine extraglanduläre Krankheitsaktivität wie auch Infekte [2].

Abklärungen

Labor

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die möglichen Laborbefunde. Zu den häufigsten Anomalien gehören milde Zytopenien, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und eine für das Sjögren-Syndrom typische polyklonale Hypergammaglobulinämie. Prognostisch bedeutsam sind insbesondere eine Hypokomplementämie und Kryoglobulinämie. Es konnte zudem kürzlich gezeigt werden, wie dies beim SLE oder der RA bereits bekannt ist, dass Antikörper 18–20 Jahre vor Diagnosestellung nachweisbar sein können, wobei ein frühes Vorhandensein von SS-A- und SS-B-Antikörper auf eine später schwerere Erkrankung hindeuten kann [21]. Patienten mit Diagnosestellung vor dem 40. Lebensjahr scheinen zudem eine Subgruppe darzustellen, so zeigte sich bei diesen Patienten eine signifikant höhere Prävalenz der prädiagnostischen Antikörper mit auch einem höheren Titer und insgesamt mehr positiven Antikörpern. Es sei hier auch erwähnt, dass SS-A aus zwei Komponenten besteht (52kDA und 60kDA), wobei 52kDA in Abhängigkeit von der im Labor zur Analyse verwendeten Zelllinie zytoplasmatisch lokalisiert ist und somit die SS-A-Antikörper trotz negativer antinukleärer Antikörpern positiv ausfallen können.

Objektivierung der Sicca-Symptome

Wie bereits weiter oben erwähnt sollte bei einem Verdacht auf ein primäres Sjögren-Syndrom stets die eingeschränkte Sekretproduktion objektiviert werden, auch wenn nicht über Sicca-Symptome geklagt wird.

Xerophthalmie

Ein einfacher Test zur Objektivierung der Xerophthalmie ist der Schirmer-Test. Hier wird ein Filterpapierstreifen umgeknickt und im lateralen Drittel des Unterlids beidseits platziert. Es wird nach fünf Minuten abgelesen, wie weit der Tränenfilm in das Papier eingedrungen ist. Als pathologisch gilt eine Eindringtiefe von ≤ 5 mm/5 min [12]. Beim Sjögren-Syndrom sind typischerweise beide Augen ähnlich betroffen. Durch den Ophthalmologen kann zusätzlich die Oberfläche beurteilt werden, beispielsweise mit Fluorescein, Bengalrosa oder Lissamingrün, wobei anhand des Farbmusters der Schweregrad der Augentrockenheit bestimmt werden kann. Das Ausmass der Anfärbung wird semiquantitativ beurteilt, wobei es unterschiedliche Scores gibt (z.B. «Van Bijsterveld-Score» [VBS] oder «Ocular Staining Score» [OSS], wobei ein VBS von ≥ 4 einem OSS von ≥ 5 entspricht) [22]. Auch sollte durch die Ophthalmologen die Tränenfilmstabilität mittels

Tabelle 1: Mögliche Laborbefunde beim primären Sjögren-Syndrom.

Blutbild	Anämie	Normochrom, normozytär, für gewöhnlich mild Selten autoimmunhämolytische Anämie
	Leukopenie	Für gewöhnlich mild (3,0–4,0 G/l) Lymphopenie > Neutropenie
	Thrombozytopenie	Für gewöhnlich mild (80–150 G/l)
Entzündungswerte	BSR oft erhöht	
	CRP oft normal	
Serumeiweisse	Hypergammaglobulinämie	
	Monoklonales Immunglobulin	
Leberwerte	Erhöhte Cholestaseparameter möglich	
	Erhöhte Transaminasen möglich	
Elektrolyte und U-Status	Tiefes spezifisches Gewicht des Urins	
	Alkalischer Urin	
	Tiefes Plasmabicarbonat	
	Tiefer pH-Wert des Blutes	
	Hypokaliämie	
Immunologie	Erythrozyturie, Leukozyturie, Proteinurie	
	Antinukleäre Antikörper (ANA): positiv in >80%	
	SS-A: positiv in 50–70%	
	SS-B: positiv in 25–40%	
	Rheumafaktor (RF): positiv in 36–74%	
	Komplement C3/C4: vermindert in 10–20%	
	Kryoglobuline: vorhanden in 10–20%	

Spaltlampenuntersuchung und Fluorescein beurteilt werden (Tränenaufrisszeit, «tear break-up time»). Eine kurze Tränenaufrisszeit von <10 Sekunden gilt als pathologisch [4].

Xerostomie

Die Speicheldrüsenfunktion kann auf unterschiedliche Weisen gemessen werden. Der einfachste Test ist der Saxon-Test. Hier wird der Patient aufgefordert, während zweier Minuten auf einer Stoffgaze zu kauen, wobei vorher und nachher die Gaze gewogen wird, die Differenz ergibt die Speichelmenge. Als Normalbefund gilt eine Differenz von >2,75 g/2 min. Einschränkend muss angefügt werden, dass dieser Test nicht in die aktuellen Klassifikationskriterien einfließt. Auch hängt der Test von der Nahrungs- und Medikamenteneinnahme, Noxen, Kaugummigebrauch, dem Alter wie auch der Tageszeit ab. Die Sialometrie ist eine einfache und preisgünstige Alternative (und ist Teil der Klassifikationskriterien), dauert aber länger als der Saxon-Test und wird daher meist nur bei Versicherungsfragen verwendet. Bei diesem Test wird die unstimulierte Speichelflussrate gemessen, in dem der Patient den Speichel über 15 Minuten sammelt ($\leq 1,5$ ml gilt als pathologisch). Im klinischen Alltag spielen die Sialographie (Darstellung des Speicheldrüsenkanalsystems) und die Szintigraphie keine Rolle mehr. Es wird daher nicht weiter darauf eingegangen.

Biopsie

Eine Biopsie wird meist in Form einer minimalinvasiven Lippenspeicheldrüsenbiopsie der Unterlippe in Lokalanästhesie durchgeführt. Eine Alternative wäre die Parotisbiopsie, wobei die Sensitivität und Spezifität vergleichbar sind [23]. Die Biopsie sollte insbesondere bei entsprechendem klinischem Verdacht, aber negativen Autoantikörpern in Betracht gezogen werden. Beim primären Sjögren-Syndrom finden sich in der Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung lymphozytäre Foci (fokale lymphozytäre Sialadenitis), wobei ein Pathologe mit Erfahrung in der Beurteilung wünschenswert ist. Ein Fokus besteht aus einem Aggregat von mindestens 50 Lymphozyten und Histiozyten pro 4 mm², wobei diese periduktal oder perivaskulär lokalisiert sind. Charakteristisch ist eine mononukleäre Infiltration der Drüsen (vorwiegend bestehend aus T- und B-Zellen, weniger dendritische Zellen und Makrophagen). In milden, kleineren Läsionen besteht das Infiltrat vorwiegend aus CD4-positiven T-Zellen, bei fortgeschrittenen oder schwereren Läsionen vorwiegend aus B-Zellen [24]. Ein Fokus-Score von mindestens 1 pro 4 mm² beurteiltes Drüsengewebe wird für die Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms gefordert (dies entspricht min-

destens einem Grad 3 nach Chisholm and Mason und hat eine Sensitivität von 60–90% und eine Spezifität von 80–90%). Zu erwähnen ist, dass eine unspezifische nicht fokale Sialadenitis in der Normalbevölkerung relativ häufig ist, insbesondere auch bei älteren Menschen. Zudem können andere Autoimmunkrankheiten oder auch chronische Infektionserkrankungen wie zum Beispiel HIV ebenfalls eine lymphozytäre Sialadenitis verursachen. Mögliche Komplikationen der Lippenspeicheldrüsenbiopsie sind neben den gängigen (Hämatom, Schwellung, Granulombildung, Vernarbung, Keloidbildung, Schmerzen, Infekt) vor allem auch lokalisierte (transiente oder permanente) sensorische Störungen der Lippen- und Kinnregion. Die Häufigkeit der Sensibilitätsstörung wird sehr unterschiedlich angegeben (von <1% bis 6–10%) [12, 23]. Potentielle Komplikationen der Parotisbiopsie sind Fisteln, Sialozelen, eine temporäre Sensibilitätsstörung im Bereich der Schnittstelle oder auch eine Verletzung des Nervus facialis. Die Parotisbiopsie ist technisch anspruchsvoller, gemäss Studien aber nicht mit permanenten Komplikationen und in erfahrenen Händen mit einer tiefen Komplikationsrate assoziiert [23].

Es gibt zunehmende Evidenz, dass die Biopsie prognostische Informationen bezüglich systemischer Beteiligung und Lymphomentwicklung geben kann. So konnte gezeigt werden, dass ein höherer Fokus-Score mit bestimmten klinischen Manifestationen (Schwellung der Speicheldrüsen, Lymphom) sowie laborchemischen Parametern (Hypokomplementämie, vor allem von C4, Hypergammaglobulinämie, zirkulierende monoklonale Komponente, SS-A/SS-B) assoziiert ist [2, 17, 25]. Andere Studien zeigten, dass das Vorhandensein von Keimzentrum-ähnlichen Strukturen in der Histologie mit systemischen Manifestationen und dem Auftreten eines Lymphoms assoziiert sind (99% negativ prädiktiver Wert, wenn keine Keimzentrum-ähnliche Strukturen vorliegend sind). Es zeigte sich zudem, dass ein Fokus-Score von ≥ 3 nicht nur mit einem höheren Lymphomrisiko assoziiert ist, sondern dass dieses verglichen mit einem Fokus-Score von <3 auch früher auftritt (68 Monate vs. 7 Jahre) und mit einem verminderten Überleben assoziiert ist [2]. In einer kürzlich publizierten Studie konnte zudem nachgewiesen werden, dass eine höhere Anzahl CD20-positiver B-Zellen im Drüsenparenchym zu Beginn mit einem besseren Ansprechen auf Rituximab assoziiert ist und somit ebenfalls als prognostischer Marker interpretiert werden kann [26]. Aufgrund dieser Daten wird daher diskutiert, eine Biopsie auch dann bei Patienten durchzuführen, wenn die Diagnose anhand der Klinik und Immunserologie gestellt worden ist, da dies hilfreich sein kann, Patienten mit einer schlechteren Prognose zu erfassen und zu stratifizieren.

Es werden aber weitere Studien benötigt, um die Rolle der Biopsie in dieser Frage weiter zu klären. Ausserdem ist noch unklar, ob Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren von einer präventiven B-Zell-depletierenden Therapie profitieren könnten.

Bildgebung

Die Sonographie der Speicheldrüsen stellt ein relativ neues Instrument in der Evaluation des primären Sjögren-Syndroms dar. Sie kann bei der Diagnosestellung helfen, ist relativ einfach, zuverlässig und nicht invasiv. Ein vermindertes Volumen der Glandula submandibularis (<3 ml) und Inhomogenitäten des Par-

enchyms gelten als spezifisch für das Sjögren-Syndrom (Sensitivität 69%, Spezifität 92%) [2]. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass mittels Sonographie das primäre Sjögren-Syndrom von anderen Erkrankungen wie einer IgG4-assoziierten Erkrankung oder einer undifferenzierten Kollagenose abgegrenzt werden kann. Auch konnte nachgewiesen werden, dass sonographisch höhere Scores assoziiert sind mit SS-A/SS-B, einem pathologischen Schirmer-Test und einem pathologischen unstimulierten Speichelfluss, einem höheren Grad an Xerostomie und einem Trend zu höheren Fokus-Score-Werten in der Lippenspeicheldrüsenbiopsie [2]. Zudem kann die Sonographie der Speicheldrüsen möglicherweise als Verlaufsparemeter benutzt werden, um das Therapieansprechen zu dokumentieren. Die genaue Rolle der Sonographie muss jedoch in weiteren Validierungsstudien noch bestimmt werden.

Differentialdiagnosen

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Differentialdiagnosen beim primären Sjögren-Syndrom.

Diagnose

Trockenheitssymptome gehen der Diagnosestellung oftmals um Jahre voraus. Tabelle 3 führt auf, wann man an ein primäres Sjögren-Syndrom denken sollte, auch wenn Sicca-Symptome vom Patienten nicht angegeben

Tabelle 2: Differentialdiagnosen – eine Auswahl.

Xerostomie/ Xerophthalmie	Sjögren-Syndrom	
	Sarkoidose	
	Diabetes mellitus	
	Medikamente	Antihypertensiva (z.B. Betablocker, Diuretika)
		Antidepressiva
		Neuroleptika
		Benzodiazepine
		Antihistaminika
	Radiotherapie im Kopf-/Halsbereich	
	Virale Infekte wie z.B. HIV, HCV, HTLV-1	
	Diverse: altersbedingt, Rauchen, Nasenatmungsbehinderung, Facialisparesie, Vitamin-A-Mangel, Kontaktlinsen, psychogen (Angst, Depression), Fibromyalgiesyndrom	
Bilaterale Speicheldrüsen- vergrößerung	Entzündlich nicht infektiös	Sjögren-Syndrom
		Sarkoidose
		IgG4-assoziierte Erkrankung
		Granulomatose mit Polyangiitis
	Infektiös	Viral (Mumps, HIV, HCV, EBV, CMV, Influenza, Coxsackie)
		Andere: Tuberkulose, Pilze
	Metabolisch/ endokrin	Diabetes mellitus
		Leberzirrhose
		Alkoholismus
		Chronische Pankreatitis
		Hämochromatose
		Bulimie
		Akromegalie
		Hypogonadismus
		Hyperlipoproteinämie
	Neoplastisch	Lymphom
		Leukämie
		Amyloidose
Trockener Husten beim Sjögren- Syndrom	Durch Sicca-Symptome	
	Interstitielle Pneumopathie	
	Reflux	
	Infekt	
	Medikamentös	

Tabelle 3: Wann an ein primäres Sjögren-Syndrom gedacht werden sollte.

Klinik	Arthritis
	Raynaud-Phänomen
	Trias aus Schmerz, Sicca-Symptomen und Fatigue
	Schwellung der Speicheldrüsen
	Rezidivierende Infekte der oberen Luftwege oder Konjunktividen
	Rasch fortschreitende Karies
	Leukozytoklastische Vaskulitis
	Polyneuropathie, Myelitis, lymphozytäre Meningitis
	Interstitielle Lungenerkrankung
	Interstitielle Nephritis oder Glomerulonephritis
	Autoimmunthyroiditis
	Myositis
	Mutter eines Kindes mit kongenitalem Herzblock
	«Fever of unknown origin» (FUO)
Labor	Erhöhte BSG
	Hypergammaglobulinämie oder erhöhte IgG-Spiegel, monoklonale Bande im Serum oder Urin
	Zytopenien
	Positive Autoantikörper

werden. Für die Diagnosestellung braucht es den Nachweis der Autoimmunität, das heisst entweder immunserologisch (Nachweis von SS-A/SS-B) oder histologisch (Nachweis einer lymphozytären Sialadenitis). Abbildung 3 zeigt einen möglichen diagnostischen Algorithmus im klinischen Alltag.

Es wurden in den letzten Jahrzehnten über zehn Klassifikationskriterien entwickelt [22]. Klassifikationskriterien sind bekanntlich nicht mit Diagnosekriterien gleichzusetzen, da sie auf eine hohe Spezifität, aber nicht notwendigerweise auf eine hohe Sensitivität abzielen. Sie wurden primär zu Studienzwecken entwickelt, sind aber im klinischen Alltag hilfreich und können als «Gedankenstütze» dienen. Am häufigsten werden bis anhin die «American-European Consensus Group» (AECG)-Kriterien von 2002 im klinischen Alltag angewendet. Diese Kriterien weisen eine Sensitivität von 93,5% und eine Spezifität von 94%

auf. Tabelle 4 zeigt die AECG-Klassifikationskriterien. Andere Klassifikationskriterien wurden 2012 von der SICCA-Gruppe («Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance») im Auftrag des «American College of Rheumatology» (ACR) erarbeitet. Diese haben eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität [22]. Die zwei

Für die Diagnosestellung eines primären Sjögren-Syndroms ist ein Nachweis der Autoimmunität notwendig, das heisst entweder immunserologisch oder histologisch.

Klassifikationskriterien unterscheiden sich in einigen Punkten. So basieren die ACR-Kriterien von 2012 ausschliesslich auf objektiven Tests (im Gegensatz zu den AECG-Kriterien mit subjektiven Sicca-Symptomen), zudem werden antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren miteinbezogen und andere Kriterien wurden modifiziert (OSS mit Lissamingrün und Fluorescein).

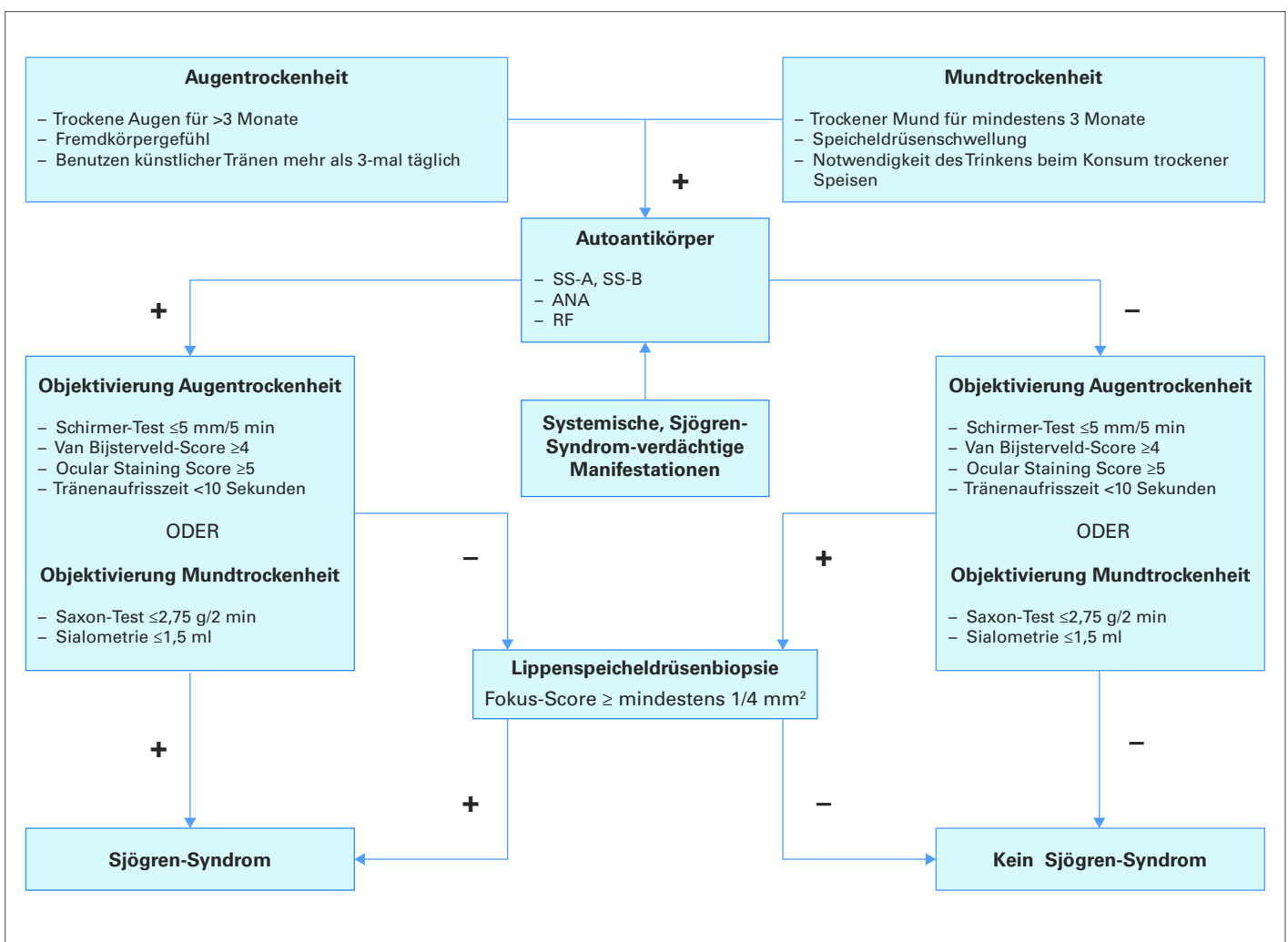


Abbildung 3: Möglicher diagnostischer Algorithmus im klinischen Alltag (in Anlehnung an Hochberg MC, Silmann AJ, Smolen JJ et al. Rheumatology. 5th ed. Mosby).

Tabelle 4: «American-European Consensus Group»(AECG)-Kriterien.

1. Okuläre Symptome	Trockene Augen für mindestens 3 Monate oder Fremdkörpergefühl oder Benutzen künstlicher Tränen mehr als 3-mal täglich
2. Orale Symptome	Trockener Mund für mindestens 3 Monate oder Speicheldrüsenschwellung als Erwachsener oder Notwendigkeit des Trinkens beim Konsum trockener Speisen
3. Augenbefunde	Schirmer-Test <5 mm in 5 Minuten oder Pathologischer Van Bijsterveld-Score
4. Histopathologie (Lippenspeicheldrüsenbiopsie)	Fokus-Score ≥ 1
5. Speicheldrüsenmanifestation	Pathologische Speicheldrüsenszintigraphie oder Pathologische Parotissialographie oder Pathologische, unstimulierte Speichelflussmessung <1,5 ml in 15 Minuten
6. Autoantikörper	SS-A oder SS-B positiv

Es werden mindestens 4/6 Kriterien gefordert, dabei obligat mindestens eines der Kriterien 4 und 6.

Alternativ können Patienten ohne Sicca-Symptome die Klassifikationskriterien erfüllen, wenn 3/4 der objektiven Kriterien erfüllt sind (Kriterien 3–6).

Sekundäres Sjögren-Syndrom: wenn Kriterium 1 oder 2 plus 2 weitere Kriterien vorliegen (Kriterien 3, 4, 5).

Ausschlusskriterien: Status nach Radiatio im Kopf- und Halsbereich, HCV-Infektion, HIV, Lymphom, Sarkoidose, GVHD, anticholinerge Medikation.

Tabelle 5: 2016 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für das primäre Sjögren-Syndrom.

	Score
Lippenspeicheldrüsenbiopsie mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis und Fokus-Score von $\geq 1/4 \text{ mm}^2$	3
Anti-SS-A positiv	3
«Ocular Staining Score» ≥ 5 oder Van-Bijsterveld-Score ≥ 4 in mindestens einem Auge	1
Schirmer-Test $\leq 5 \text{ mm}/5 \text{ min}$ in mindestens einem Auge	1
Unstimulierte Speichelflussrate $\leq 0,1 \text{ ml/min}$	1

Klassifikationskriterien erfüllt bei einem Score von ≥ 4

Einschlusskriterien müssen erfüllt sein (mindestens 1 Symptom der Augen- oder Mundtrockenheit)

Trockene Augen für mindestens 3 Monate oder Fremdkörpergefühl oder Benutzen künstlicher Tränen mehr als 3-mal täglich
Trockener Mund für mindestens 3 Monate, Notwendigkeit des Trinkens beim Konsum trockener Speisen
Verdacht auf Sjögren-Syndrom gemäss ESSDAI («EULAR Sjögren's syndrome disease activity index»)

Es liegen keine Ausschlusskriterien vor

Status nach Radiatio Kopf- und Halsregion
Aktive Hepatitis-C-Infektion (mit positiver PCR)
AIDS
Sarkoidose
Amyloidose
«Graft-versus-host disease» (GVHD)
IgG4-RD

ACR = «American College of Rheumatology», EULAR = «European League Against Rheumatism»

Aufgrund der unterschiedlichen Kriterien sind Studienergebnisse oftmals nicht einfach zu vergleichen. Zudem werden systemische Manifestationen und somit das volle Krankheitsspektrum mit diesen Klassifikationskriterien nicht erfasst.

2016 wurden vom ACR und der EULAR neue Klassifikationskriterien für das primäre Sjögren-Syndrom veröffentlicht.

2016 wurden daher vom ACR und der EULAR neue Klassifikationskriterien für das primäre Sjögren-Syndrom veröffentlicht [22]. Diese sind eine Kombination aus den zwei oben genannten Klassifikationskriterien und haben eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 95%. Tabelle 5 fasst diese Kriterien inklusive Ein- und Ausschlusskriterien zusammen. Diese Kriterien lassen sich für jeden Patienten mit mindestens einem Symptom der Augen- oder Mundtrockenheit anwenden, ebenso bei Patienten mit Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom aufgrund von systemischen Manifestationen (ESSDAI). Neu ist, dass Patienten mit positiven SS-B-Antikörpern, aber negativen SS-A-Antikörpern und negativer Biopsie die Kriterien nicht erfüllen. Diese Änderung wird unterstützt durch eine kürzlich veröffentlichte Studie [27]. Änderungen gegenüber den älteren Klassifikationskriterien sind beispielsweise auch das Wegfallen der Sialographie und Szintigraphie, der antinukleären Antikörper und Rheumafaktoren.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine häufige Erkrankung mit oftmals systemischer Beteiligung. Die Sicca-Symptomatik kann insbesondere bei systemischen Verläufen fehlen.
- Für die Diagnosestellung braucht es den Nachweis der Autoimmunität, das heisst entweder immunserologisch oder histologisch.
- Das Lymphomrisiko ist insbesondere bei seropositiven Patienten erhöht. Als Risikofaktoren hierfür gelten ein tiefes Komplement C4, eine Kryoglobulinämie, eine palpable Purpura, ein Anschwellen der Speicheldrüsen, eine Lymphopenie, positive SS-A/-B-Antikörper und positive Rheumafaktoren.
- Patienten mit der klinischen Trias aus Trockenheit, Fatigue und Schmerzen haben eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität, insgesamt aber weniger systemische Beteiligung und weniger immunologische Veränderungen.

Neu ist auch, dass systemische Zeichen und Biomarker der B-Zellaktivierung als Kriterien gelten (ESSDAI), was die Diagnose von systemischen und frühen Formen erlaubt, auch wenn noch keine Sicca-Symptome vorhanden sind.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(8):456–71.
- 2 Ferro F, et al. One year in review 2016: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):161–71.
- 3 Fox RI, Fox CM. Sjogren Syndrome: Why Do Clinical Trials Fail? *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):519–30.
- 4 Vivino FB, et al. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):531–51.
- 5 Callaghan R, et al. Direct healthcare costs and predictors of costs in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):105–11.
- 6 Barone F, Colafrancesco S. Sjogren's syndrome: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 Suppl 98):58–62.
- 7 Nakamura H, Kawakami A. What is the evidence for Sjogren's syndrome being triggered by viral infection? Subplot: infections that cause clinical features of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):390–7.
- 8 Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Update on the immunobiology of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):468–75.
- 9 Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):544–56.
- 10 Reksten TR, Lessard CJ, Sivits KL. Genetics in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):435–47.
- 11 Brito-Zeron P, et al. Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjogren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. *Drugs*. 2016;76(17):1601–23.
- 12 Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):189–220.
- 13 Thompson N, et al. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1548–55.
- 14 Schiffman RM, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1412–9.
- 15 Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, and E.-S.t.f. group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(5):520–7.
- 16 Ramos-Casals M, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2230–8.
- 17 Fisher BA, et al. A review of salivary gland histopathology in primary Sjogren's syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1645–50.
- 18 Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjogren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):419–34.
- 19 Seror R, et al. 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 Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1358–64.
- 20 Seror R, et al. Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):859–66.
- 21 Theander E, et al. Prediction of Sjogren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2427–36.
- 22 Shiboski CH, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9–16.
- 23 Spijkervet FK, et al. Parotid Gland Biopsy, the Alternative Way to Diagnose Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):485–99.
- 24 Barone F, et al. The value of histopathological examination of salivary gland biopsies in diagnosis, prognosis and treatment of Sjogren's Syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:p.w14168.
- 25 Carubbi F, et al. Is minor salivary gland biopsy more than a diagnostic tool in primary Sjogren's syndrome? Association between clinical, histopathological, and molecular features: a retrospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):314–24.
- 26 Delli K, et al. Towards personalised treatment in primary Sjogren's syndrome: baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1933–8.
- 27 Baer AN, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1557–61.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Oliver Distler
Klinik für Rheumatologie
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastr. 25
CH-8091 Zürich
Oliver.Distler[at]usz.ch