

Therapie

Das primäre Sjögren-Syndrom – eine Systemerkrankung: Teil 2

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

Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich



Nachdem Teil 1¹ dieser Übersichtsarbeit in der vorangegangenen Ausgabe des *Swiss Medical Forum* Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Diagnostik des primären Sjögren-Syndroms zusammenfasste, werden in vorliegendem zweiten Teil die therapeutischen Möglichkeiten erläutert. Diese zielen hauptsächlich auf Symptompalliation sowie Prävention von Komplikationen und erfordern ein interdisziplinäres Management.

Allgemein

Problematisch bei der Therapie des primären Sjögren-Syndroms ist der Mangel an guten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien. Die Therapien sind vorwiegend empirisch [1]. Konklusive Evidenz existiert nur in der Behandlung der Sicca-Symptomatik (Pilocarpin, Cevimeline, topisch Ciclosporin bei moderater bis schwerer Xerophthalmie) [2]. Die Empfehlungen basieren vorwiegend auf Expertenmeinungen und den gemachten Erfahrungen oder Studien bei anderen entzündlich-rheumatologischen Krankheiten wie der rheumatoiden Arthritis (RA) oder dem systemischen Lupus erythematoses (SLE). Behandlungsziele sind vordergründig die Symptompalliation und Prävention von Komplikationen. Aufgrund der häufigen Augen- und Mundbeteiligung ist das interdisziplinäre Management gemeinsam mit Ophthalmologen und Zahnärzten hervorzuheben, je nach weiterer Organbeteiligung auch mit anderen Spezialisten. Die Therapie der Sicca-Symptomatik ist weiterhin rein symptomatisch und leider oft unbefriedigend. Hingegen ist im Falle einer extraglandulären Beteiligung oft die Indikation für eine systemische Therapie gegeben. Wichtig ist es, die richtigen Patienten für eine immunsuppressive Therapie zu selektionieren.

Das Monitoring richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Patienten mit einer stabilen Erkrankung und Trockenheitssymptomen können zum Beispiel einmal jährlich kontrolliert werden, Patienten mit extraglandulären Symptomen häufiger, zum Beispiel alle 3–6 Monate. In der klinischen Untersuchung ist insbesondere auf Lymphadenopathien, vergrößerte

Speicheldrüsen und eine Hepato- oder Splenomegalie zu achten.

Sicca-Symptome

Es sind Allgemeinmassnahmen zu treffen, wie zum Beispiel auf eine ausreichende Luftbefeuchtung und genügende Flüssigkeitszufuhr zu achten, Sicca-fördernde Medikamente wenn möglich zu reduzieren oder zu stoppen, Wind, Zigarettenrauch, längeres Arbeiten am Bildschirm zu meiden, ebenso Alkohol, Kaffee, Nikotin und saure Getränke. Die trockenen Schleimhäute sind mehrmals täglich zu befeuchten.

Xerostomie

Die Xerostomie ist weiterhin schwierig zu therapieren. Bei jedem Patienten mit Xerostomie sollte zur Kariesprävention mittels entsprechender Zahnpasten lokal Fluorid eingesetzt werden [3]. Neben den oben erwähnten Allgemeinmassnahmen können Befeuchtungssprays oder Speichelflussstimulantien eingesetzt werden wie zum Beispiel zuckerfreie Kaugummis, Pastillen oder getrocknete Früchte.

Bei moderater bis schwerer Mundtrockenheit und einer Restsekretion können Muskarinagonisten wie Pilocarpin eingesetzt werden, wobei der Einsatz nicht selten durch Nebenwirkungen limitiert wird (Flush, Schwitzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Pharyngitis, Bauchschmerzen). Pilocarpin sollte für mindestens sechs Wochen eingenommen werden, bevor über ein Weiterführen der Therapie entschieden wird. Alternativ könnten auch Pilocarpin 1% Tropfen (3–4×

¹«Das primäre Sjögren-Syndrom – eine Systemerkrankung: Teil 1» ist in Ausgabe 47/2017 des *Swiss Medical Forum* erschienen.



Mathias Aeby

täglich) eingesetzt werden. Das in der Literatur erwähnte Cevimeline ist in der Schweiz nicht zugelassen.

Aufgrund der Xerostomie und dem erhöhten Risiko für Karies ist eine regelmässige Dentalhygiene (zum Beispiel alle 3–6 Monate) und eine optimale Mundhygiene wichtig. Hier ist besonders zu betonen, dass die Krankenkassen die Kosten übernehmen (Kostengutsprache), da es sich um einen krankheitsverursachten Zahnschaden handelt.

Xerophthalmie

Die Therapie erfolgt je nach Schweregrad. In jedem Fall sind auch hier Allgemeinmassnahmen wie oben erwähnt und eine gute Augenlidrandhygiene wichtig, zudem sollten mehrmals täglich künstliche Augentropfen (z.B. mit Hyaluronsäure oder Carboxymethylcellulose) oder Augensalben eingesetzt werden [3]. Die Augensalben werden nachts appliziert, da diese langwirksam sind und aufgrund der Viskosität das Sehen beeinträchtigen können. Bei ungenügendem Ansprechen könnte lokal Ciclosporin angewendet (0,05% 2× täglich) oder könnten Punctum-Plugs eingesetzt werden. Die topische, anti-inflammatorische Therapie mit Ciclosporin kann bei moderater oder schwerer Erkrankung eingesetzt werden und sollte so kurz als möglich sein [2], ein positiver Effekt nach sechs Monaten Therapie konnte nicht beobachtet werden. Die Punctum Plugs werden eingesetzt, um die Tränengänge zu verschliessen und somit den Tränenabfluss zu hemmen, dies kann temporär oder permanent erfolgen. Eine weitere Option sind autologe Serum-Augentropfen [3].

Extraglanduläre Symptome

Im Falle von extraglandulären Symptomen ist teilweise die Indikation für eine systemische Therapie gegeben, wobei sich nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien auf diese Manifestationen fokussiert haben. Die Therapie wird je nach Organbeteiligung und Schweregrad ausgerichtet. Es sei hier nur auf einige Punkte eingegangen.

Arthralgien/Arthritiden

Im Falle von Arthralgien und insbesondere Arthritiden kommen neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) auch systemische Therapien infrage. Auch hier ist die Evidenz insgesamt spärlich und basiert vorwiegend auf Expertenmeinungen und klinischer Erfahrung sowohl in der Therapie beim primären Sjögren-Syndrom als auch anderen rheumatologischen Erkrankungen. Neben peroralen Glukokortikoiden (≤ 15 mg/d) oder intraartikulären Steroidinfiltrationen kommt als Basistherapie primär Hydroxy-

chloroquin infrage [2, 3]. Der Einsatz von Hydroxychloroquin basiert auf retrospektiven und «open-label»-Studien. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass zwei randomisierte klinische Studien keine sichere Evidenz bezüglich Wirksamkeit auf die Gelenkmanifestationen zeigen konnten, wobei dies nicht primärer Endpunkt der Studien war. Bei einem ungenügenden Ansprechen wäre Methotrexat, entweder als Monotherapie oder zusätzlich zu Hydroxychloroquin, der nächste Schritt. Die Wirksamkeit ist nicht bestätigt und die optimale Dosierung unklar [2]. Daten zu anderen konventionellen Basismedikamenten (Leflunomid, Imurek, Ciclosporin, Salazopyrin) sind ebenfalls spärlich, können aber je nach Verträglichkeit oder Ansprechen auf die oben erwähnten Medikamente versucht werden. Die Autoren ziehen es vor, Sulfasalazin aufgrund der SLE-Assoziation bei Kollagenosen nicht einzusetzen. Besonders erwähnenswert ist die strikte Abgrenzung von einem Fibromyalgie-Syndrom, damit nicht eine «Übertherapie» resultiert.

Fatigue

Die Fatigue stellt im klinischen Alltag, wie auch bei anderen Kollagenosen, ein therapeutisches Dilemma dar und ist für Patienten vielfach invalidisierend. Im klinischen Alltag ist es wichtig, korrigierbare Ursachen (wie beispielsweise einen Eisenmangel, eine Dysthyreose, eine Depression oder ein Schlafapnoe-Syndrom) zu suchen und entsprechend zu therapieren. Die Patienten müssen vorwiegend auf die Bedeutung von genügend Bewegung respektive körperlicher Betätigung hingewiesen werden. Sollte zusätzlich ein Fibromyalgie-Syndrom vorliegen, empfiehlt sich die Therapie gemäss den entsprechenden Empfehlungen [4]. Einschränkend müssen hier die möglichen Sicca-verstärkenden Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente erwähnt werden (z.B. trizyklische Antidepressiva, Tramadol). Mehrere Präparate wurden in randomisierten klinischen Studien untersucht, wobei kein Effekt nachweisbar gewesen ist (mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Dehydroepiandrosteron [DHEA], Hydroxychloroquin) [2]. Bei den Biologicals konnte mittels randomisierter klinischer Studie nur für Rituximab ein gewisser Effekt nachgewiesen werden, wobei der Effekt im besten Fall moderat war.

Bedeutung der Biologika

In den letzten Jahren wuchs mit zunehmendem Verständnis der Pathogenese auch das Interesse an biologischen Therapien. So wurden beispielsweise Rituximab, Belimumab, Abatacept, aber auch TNF α -Hemmer untersucht. Die Rolle der Biologika in der Therapie des

primären Sjögren-Syndrom ist aufgrund der Datenlage weiterhin kontrovers, da bis anhin keine randomisierten kontrollierten Studien deren Effektivität reproduzierbar zeigen konnten [2]. Viele offene Studien konnten zwar einen Effekt nachweisen, in den meisten publizierten randomisierten kontrollierten Studien wurde aber der primäre Endpunkt schliesslich nicht erreicht. Einschränkend muss erwähnt werden, dass als primäre Endpunkte benigne Symptome (Trockenheit, Müdigkeit, Lebensqualität) gewählt wurden, welche sich meist in der kurzen Zeit der Studie nicht änderten. Zudem waren Patienten mit extraglandulären Symptomen in relativ geringer Zahl in der Studie vertreten [5]. Der «EULAR Sjögren's syndrome disease activity index» (ESSDAI) wird künftig ein besserer Parameter sein. Wir gehen in den folgenden Abschnitten auf die aktuellsten Daten ein.

Rituximab

Aufgrund des oben erwähnten pathophysiologischen Hintergrundes mit zunehmender Evidenz, dass B-Zellen beim primären Sjögren-Syndrom eine wichtige Rolle spielen, besteht eine Rationale für eine B-Zell-gerichtete Therapie. Rituximab ist die bis anhin am besten untersuchte Therapie beim primären Sjögren-Syndrom, so wurde dies bei >600 Patienten im Rahmen von kontrollierten oder unkontrollierten Studien untersucht [6]. Mehrere offene Studien konnten eine Verbesserung der Sicca-Symptome, Fatigue, Schmerzen, Lebensqualität und auch systemischen Manifestationen nachweisen. Es wurden bis anhin vier randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt [7, 8]. Bei der ersten, kleinen Studie mit 17 Patienten konnte eine gewisse Verbesserung der Fatigue nachgewiesen werden, wobei der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde (gefordert war eine 20%ige Reduktion des Fatigue-Scores). Bei der zweiten, ebenfalls kleinen Studie mit 30 Patienten konnte gezeigt werden, dass sich der (stimulierte und unstimulierte) Speichelfluss unter Rituximab verbessert hat. Bei einer dritten, grösseren, französischen Studie von 2014 (TEARS) mit 120 Patienten wurde der primäre Endpunkt nach 24 Wochen nicht erreicht (subjektive Verbesserung von mindestens 30 mm VAS [«visual analog scale»] in mindestens 2 von 4 Domänen aus globaler Krankheitsaktivität, Schmerz, Fatigue und Trockenheit). Zu erwähnen ist aber eine Verbesserung bei sekundären Endpunkten wie Speichelfluss, Fatigue und sonographischen Veränderungen der Speicheldrüsen. Schliesslich wurden in der soeben publizierten TRACTISS-Studie 133 Patienten untersucht [9]. Auch hier wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht (30%ige Reduktion von Trockenheit und Fatigue), es

konnte aber ein moderater Effekt auf den Speichelfluss festgestellt werden.

Insgesamt ist die Datenlage für Rituximab zur Therapie der Siccasymptomatik und Fatigue nicht eindeutig und schwach. Für uns stellen die Fatigue und Sicca-Symptome daher keine Indikation für Rituximab dar. Rituximab ist insbesondere bei schweren, systemischen Organmanifestationen empfohlen (wie beispielsweise bei Vaskulitis, Beteiligung der Lungen oder des peripheren Nervensystems, Parotisschwellung), vor allem wenn vorgängig kostengünstigere und konservativere Therapien nicht geholfen haben oder nicht vertragen wurden [3], wobei diese Praxis mehrheitlich auf unkontrollierten (Beobachtungs-)Studien basiert.

Speziell erwähnenswert ist als mögliche Komplikation die Serumkrankheit. Gemäss einer Übersichtsarbeit von 2015 tritt diese häufiger beim primären Sjögren-Syndrom auf (2–5%) verglichen mit anderen rheumatologischen Erkrankungen und kann sich mit Fieber, Arthralgien, Exanthem oder auch Myalgien, Malaise, Fatigue, konjunktivaler Hyperämie und Purpura, seltener auch akutem Nierenversagen manifestieren. Gemäss dieser Studie tritt diese Nebenwirkung am häufigsten bei der zweiten Gabe des ersten Zyklus auf [10]. Bis anhin gibt es keine Daten zu anderen, ebenfalls gegen CD20 gerichteten Antikörpern wie Ofatumumab, Ocrelizumab oder Obinutuzumab.

Belimumab

Belimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den «B-cell activating factor» (BAFF) und wird seit einigen Jahren, als erstes zugelassenes Medikament seit rund 50 Jahren, in der Therapie des SLE eingesetzt. Es gibt bis anhin beim primären Sjögren-Syndrom keine randomisierte kontrollierte Studie [7]. Belimumab wurde bei 30 Patienten in einer offenen Studie (BELISS) untersucht, wobei systemische Manifestationen oder eine Krankheitsdauer ≤5 Jahren oder laborchemische Zeichen der B-Zellaktivierung als Einschlusskriterien galten. In 60% wurde der primäre Endpunkt nach 28 Wochen erreicht (mindestens 30%ige Abnahme der Trockenheit, Fatigue, Schmerzen, systemischen Aktivität und/oder über 25%ige Verbesserung der B-Zell-Biomarker). Auch wurde eine Verbesserung der systemischen Komplikationen (gemessen mittels ESSDAI) und der Patientensymptome (gemessen mittels «EULAR Sjögren's syndrome patient-reported index» [ESSPRI]) beobachtet. Unverändert blieben der Speichelfluss und der Schirmer-Test, der Effekt auf Schmerz und Fatigue war insgesamt limitiert. In der verlängerten Studie nach 52 Wochen wurden diese Resultate bestätigt, zudem haben Dreiviertel der Patienten, welche nach 28 Wochen

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

nicht angesprochen haben, nach 52 Wochen ein Ansprechen gezeigt [1]. Insgesamt sind die Resultate ermutigend, es braucht aber eine Bestätigung mittels einer randomisierten, kontrollierten Studie.

Epratuzumab

Dies ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD22, was zu einer Hemmung der B-Zellrezeptorfunktion und Modulation der B-Zellaktivierung führen kann. Epratuzumab wurde bei SLE-Patienten untersucht, wobei eine Phase-II-Studie vielversprechende, eine andere Phase-II-Studie hingegen keine Effektivität zeigen konnte. Beim primären Sjögren-Syndrom gibt es eine offene Studie mit nur 16 Patienten, wobei die Hälfte signifikant auf Epratuzumab angesprochen hat (Schirmer-Test, Speichelfluss, Fatigue, BSG, IgG) [7]. Auch hier sind randomisierte Studien nötig.

Abatacept

Abatacept ist ein humanes, lösliches Fusionsprotein aus dem extrazellulären Teil von CTLA-4 und dem Fc-Teil des humanen IgG1. Es blockiert die Stimulation der T-Zellen und wird beispielsweise bei der Therapie der RA eingesetzt. Zwei kleine offene Studien haben Abatacept beim primären Sjögren-Syndrom untersucht [7]. Bei der ersten Studie mit 11 Patienten konnten eine Abnahme der glandulären Entzündung, ein Anstieg der Speicheldrüsenproduktion und eine Abnahme der Gammaglobulinspiegel dokumentiert werden. Bei der zweiten Studie mit 15 Patienten konnte ein signifikantes Ansprechen auf ESSDAI, ESSPRI, Rheumafaktoren und IgG-Spiegel nachgewiesen werden, nicht beeinflusst wurden die glandulären Funktionen. Aktuell läuft eine Phase-III-,

randomisierte kontrollierte Studie, wobei das Studienende im Sommer 2018 zu erwarten ist.

TNF-alpha Hemmer

Bei zwei randomisierten, kontrollierten Studien (mit Infliximab respektive Etanercept) wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht (Schmerz, Fatigue, Trockenheit) [7]. Es besteht aufgrund dieser Daten keine Indikation für eine TNF-Hemmertherapie.

Therapeutischer Ausblick

Aufgrund des besseren Einblickes in die Pathogenese haben sich vielversprechende therapeutische Möglichkeiten aufgetan. Eine mögliche therapeutische Strategie ist die Kombination von zwei B-Zell-gerichteten Therapien. So wird aktuell eine Kombinationstherapie mit Rituximab und Belimumab sowohl beim primären Sjögren-Syndrom (randomisierte kontrollierte Studie) als auch beim SLE (zwei offene Studien) untersucht [7]. Das Ziel dieser sequentiellen Therapie ist es, dem im Anschluss an eine B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab eintretenden Anstieg der BAFF-Spiegel entgegenzuwirken. Auf weitere B-Zell- aber auch T-Zell-gerichtete Therapien oder gegen Zytokine oder intrazelluläre Mechanismen gerichtete Therapien kann mit Spannung gewartet werden.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Ferro F, et al. One year in review 2016: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):161–71.
- 2 Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(8):456–71.
- 3 Vivino FB, et al. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):531–51.
- 4 Macfarlane GJ, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318–28.
- 5 Fox RI, Fox CM. Sjogren Syndrome: Why Do Clinical Trials Fail? *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):519–30.
- 6 Brito-Zeron P, et al. Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjogren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. *Drugs*. 2016;76(17):1601–23.
- 7 Nocturne G, et al. Use of Biologics in Sjogren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):407–17.
- 8 Souza FB, et al. Rituximab Effectiveness and Safety for Treating Primary Sjogren's Syndrome (pSS): Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150749.
- 9 Bowman SJ, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017.
- 10 Karmacharya P, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):334–40.

Das Wichtigste für die Praxis

- Mangels guter, randomisierter, kontrollierter klinischer Studien sind die Therapien des primären Sjögren-Syndroms vorwiegend empirisch.
- Konklusive Evidenz existiert nur in der Behandlung der Sicca-Symptomatik; diese ist weiterhin rein symptomatisch und leider oft unbefriedigend.
- Primäre Behandlungsziele sind die Symptompalliation und Prävention von Komplikationen.
- Bei extraglandulären Manifestationen ist oftmals die Indikation für eine systemische Therapie gegeben.
- Für den Einsatz einer immunsuppressiven Therapie zur Reduktion der Fatigue oder Sicca-Symptome besteht zum jetzigen Zeitpunkt ungenügende Evidenz.