

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Diagnose und Therapie des
sekundären Sjögren-Syndroms bei
rheumatoider Arthritis**

Tomiak C, Dörner T

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (1), 24-31

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Diagnose und Therapie des sekundären Sjögren-Syndroms bei der rheumatoiden Arthritis

Ch. Tomiak¹, T. Dörner²

Kurzfassung: Die rheumatoide Arthritis (RA, synonym chronische Polyarthritis) ist eine potentiell erosiv-destruierende Gelenkerkrankung, deren Genese ungeklärt ist. Immunpathogenetische Prozesse betreffen vorrangig Strukturen des Bewegungsapparates wie Gelenke, Schleimbeutel und Sehenscheiden sowie der Halswirbelsäule. Nicht selten kommt es zu sog. extraartikulären Manifestationen, hierzu zählen Vaskulitiden, Rheumaknoten (häufig in der Haut, seltener in inneren Organen), Serositiden und periphere Nervenkompressions-syndrome (z. B. Karpaltunnel-Syndrom). Eine interstitielle Lungenfibrose (z. B. im Rahmen des Kaplan-Syndroms, aber auch isoliert) oder eine nekrotisierende Vaskulitis können den Verlauf ungünstig beeinflussen und die Lebenserwartung erheblich einschränken. In bis zu einem Drittel leiden die RA-Patienten an einem sekundären Sjögren-Syndrom, welches durch die Trockenheit

von Mundschleimhaut und Augenoberfläche charakterisiert ist und durch eine Autoimmunepithelitis der Speichel- und Tränendrüsen verursacht wird. Das Risiko, an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken, ist bei der rheumatoiden Arthritis etwa 2- bis 3-fach erhöht und somit weit niedriger als bei Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom. Die vorliegende Arbeit fasst aktuelle diagnostische und differenzialtherapeutische Aspekte des sekundären Sjögren-Syndroms bei der RA zusammen.

Abstract: Diagnosis and Therapy of Secondary Sjögren's Syndrome Accompanying Rheumatoid Arthritis. The rheumatoid arthritis is a potentially destructive articular disease of unknown aetiology. Immunopathologic processes involve primarily connective tissues of joints, bursae, tenovaginae as well as of the cervical spine. There

are also extraarticular manifestations, respectively vasculitis, nodules (intracutaneous, rarely in organs), serositis and peripheral nerve compression syndromes (e. g. carpal tunnel syndrome). Severe organ manifestations like interstitial lung fibrosis or necrotising vasculitis can reduce the long-term survival prognosis. As much as one third of RA patients suffer from secondary Sjögren's syndrome which is characterized by dryness of eyes and mouth and is caused by an autoimmune epithelitis in lacrimal and salivary glands. The risk to develop a non-Hodgkin's lymphoma is threefold aggravated in RA patients and is thus by far lower than for patients classified with primary Sjögren's syndrome. The following review summarizes diagnostic and therapeutical aspects in the management of the secondary Sjögren's syndrome accompanying rheumatoid arthritis. **J Miner Stoffwechs 2009; 16 (1): 24–31.**

■ Einleitung

Von den 19 Patientinnen, die der schwedische Augenarzt Henrik Samuel Conrad Sjögren (geb. 23.7.1899 in Köping; gest. 17.9.1986 in Lund) in seiner deutschsprachigen Dissertation 1933 [1] detailliert beschrieb, wiesen 13 „klinisch und röntgenologisch mehr oder weniger ausgeprägte arthritische Veränderungen auf“ [1]. Nach heutigem Verständnis litten diese Frauen unter einem sekundären Sjögren-Syndrom.

■ Definition

Bloch et. al. [2] führten die Differenzierung in ein **primäres Sjögren-Syndrom** (pSjS) – Abwesenheit einer anderen Autoimmunerkrankung – und ein **sekundäres Sjögren-Syndrom** (sSjS) ein, welches als Begleiterkrankung einer anderen entzündlich-rheumatischen oder autoimmunem Erkrankung vorkommt. Erstmals wurde damals somit der Versuch unternommen, eine Klassifikation vorzunehmen.

■ Klassifikation

Seit Anfang der 1970er Jahre wurden zahlreiche Kriterienkataloge publiziert, um Betroffene einheitlich zu klassifizieren.

Aus dem ¹Reha-Zentrum Bad Aibling, Deutsche Rentenversicherung Bund, Rheumazentrum – AHB, Bad Aibling und dem ²Charité Centrum 14, Klinische Hämostaseologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin und Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin

Korrespondenzadresse: Dr. med. Christian Tomiak, Reha-Zentrum Bad Aibling, Deutsche Rentenversicherung Bund, Rheumazentrum – AHB, D-83043 Bad Aibling, Kolbermoorer Straße 56; E-Mail: Dr.med.Christian.Tomiak@drv-bund.de

Auf verschiedenen Kontinenten wurden unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt, wobei der wesentliche Unterschied darin besteht, dass subjektive Angaben des Patienten nicht immer bzw. in unterschiedlicher Gewichtung berücksichtigt werden. Die 2002 revidierten europäisch-amerikanischen Klassifikationskriterien [3] werden derzeit weltweit am häufigsten verwendet. Liegen danach bei einer nachgewiesenen RA über 3 Monate subjektive Symptome der Augen- und Mundtrockenheit vor und können 2 objektive klinische Befunde erhoben werden, erlaubt dies die Diagnose eines sSjS bei RA. Im Gegensatz zum primären Sjögren-Syndrom sind somit immunologische oder histologische Befunde (entweder positive Speicheldrüsenbiopsie oder Nachweis von Anti-SS-A- oder -SS-B-Antikörpern) zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich (Abb. 1).

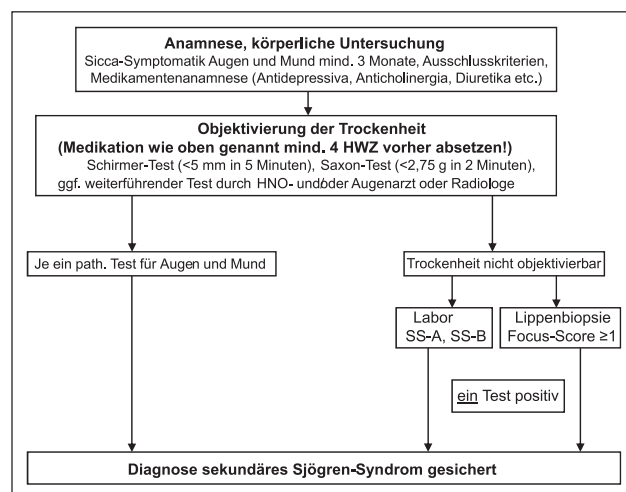


Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus für das sekundäre Sjögren-Syndrom bei der rheumatoiden Arthritis (RA als gesichert vorausgesetzt) (mod. nach [3]).

Tabelle 1: Extraartikuläre Symptome (ExAS) bei der rheumatoiden Arthritis (CTS = Karpaltunnel-Syndrom, PNP = periphere Polyneuropathie)

Quelle	Jahr	Land	n	ExAS gesamt	sSjS	Weitere ExAS
[9–11]	2004	USA	609	33 %	6 %	Rheumaknoten 24,1 %, Vaskulitis 5,4 %, Felty-S. 0,7 %, Lungenfibrose 3,9 % u. a.
[12]	1993	China	153	5 %	12 %	Episkleritis und kutane Vaskulitis 0,7 %
[13]	1995	Chile	112	38 %	29 %	Rheumaknoten 27 %, Vaskulitis 8 %
[14]	1997	Japan	111	Augensymptome untersucht	17 %	Skleritis 1 %, Retinahämorrhagie 2,7 %
[15]	1998	Indien	100	k. A.	0 %	2,8 % Rheumaknoten
[16]	2003	Italien	587	41 %	17 %	16,7 % Rheumaknoten, 0,7 % Felty-Syndrom, 6,3 % Lungenerkr., 6,3 % Raynaud-S., 3,7 % kutane Vaskulitis, 2,2 % periphere PNP, andere
[17]	2003	Spanien	788	36 %	17 %	Rheumaknoten 24,5 %, atlanto-dentale Subluxation 12,1 %, CTS 10,7 %, ILD 3,7 %, Serositis 2,5 %, Augenerkr. 2,5 %, Vaskulitis 1,3 %, Felty-S. 0,3 %
[18]	2006	Türkei	526	38 %	11 %	pulmonal 4,8 %, Livedo reticularis 4,8 %, Raynaud Phänomen 3 %, Karpaltunnel-Syndrom 2,8 %, Vaskulitis 1,3 %, Amyloidose 1,1 %, Felty-Syndrom 0,3 %

■ Diagnosesicherung

Die Diagnose einer RA wird mit Hilfe von Anamnese, klinischer Untersuchung, Labordiagnostik und Röntgenbefunden gesichert. Für Studien wird die ARA-Klassifikation von 1987 verwendet [4]. Dabei müssen 4 von 7 Kriterien erfüllt sein. Ebenfalls für die klinische Forschung entwickelt, wird der revidierte europäisch-amerikanische Katalog verwendet, um ein sSjS zu sichern [3].

Die Sicca-Symptomatik kann sich im zeitlichen Ablauf zur Gelenksymptomatik sehr unterschiedlich entwickeln. Häufig treten die Trockenheitsbeschwerden nach der Erstmanifestation der RA hinzu, während es auch Fälle gibt, die innerhalb von 3 bis 5 Jahren nach Erstdiagnose eines Sjögren-Syndroms eine erosive RA entwickeln. Andererseits kann die Trockenheit – häufig initial von den Patienten wenig beachtet – einer Gelenksymptomatik bis zu einem Jahrzehnt vorausgehen. Eine nicht erosive Arthritis und ein gleichzeitiger Nachweis von Rheumafaktoren (positiv in 70–80 % der pSjS-Patienten) können initial zu differenzialdiagnostischen Problemen führen. Diese Fälle sollten besonders beobachtet werden, um erosive Verläufe rechtzeitig mit verfügbaren Therapieoptionen behandeln zu können.

Einfache Screeningtests zum Nachweis der verminderten Tränen- bzw. Speichelflüssigkeit sind der Schirmer-Test [1, 5] und der Saxon-Test. Schirmer beschrieb 1903 [5] ein Verfahren, bei dem er einen 5 mm breiten Fließpapierstreifen in den Fornix am Unterlid einlegte. In der Regel werden beim Gesunden 15 mm in 5 min. erreicht. Üblicherweise werden Fließpapierstreifen von 0,5 cm Breite und 3,5 cm Länge verwendet, die um 0,5 cm umgebogen werden. Ein mit Tränen abnorm gefülltes Auge sollte vor der Einlage einmalig abgetupft werden. Nach 5 min. wird der Streifen wieder aus dem lateralen Drittel des Unterlides entfernt und die Länge des benetzten Streifenanteils ausgemessen. 5–10 mm gelten als auffälliger Grenzbefund, 5 mm und weniger sind eindeutig pathologisch.

Unkompliziert und zuverlässig reproduzierbar ist der Saxon-Test. Kohler und Winter [6] empfahlen 1985 das Kauen eines sterilen Kugeltupfers für 2 min. Der Tupfer wird trocken und sofort nach dem Kauen gewogen (Waage, die mind. ein Zehntel Gramm erfassen kann!). Normale Kontrollen erreichen eine Speichelmenge, d. h. Gewichtszunahme von 2,75 g in 2 Minuten.

Sowohl Schirmer- als auch Saxon-Test sollten ohne Medikation durchgeführt werden. Alle Pharmaka, die eine verminderte Drüsenproduktion verursachen könnten (insbesondere Anticholinergika, Antihistaminika, Antidepressiva), sollten, wenn klinisch vertretbar, für mindestens 4 Halbwertszeiten vor dem Test abgesetzt werden! Weitere Untersuchungsmethoden zur Objektivierung der Augentrockenheit (Vitalfärbungen der Hornhaut, Spaltlampenuntersuchungen der Augen) und der Mundtrockenheit (Sialographie/MR-Sialographie, Speichelmengenmessung und Szintigraphie) werden – falls erforderlich – in Kooperation mit Fachärzten (Augen-, HNO-Ärzten, Radiologen) durchgeführt. Auch die Speicheldrüsenultraschalluntersuchung und die Kernspintomographie können hilfreich sein. Selten wird eine Lippenbiopsie erforderlich.

■ Extraartikuläre Manifestationen bei der RA

Über 30 % aller Betroffenen mit einer rheumatischen Autoimmunerkrankung leiden unter einem sekundären Sjögren-Syndrom [7, 8]. Es ist nach den Rheumaknoten die zweithäufigste Manifestation außerhalb des Bewegungsapparates bei der rheumatoiden Arthritis – in einzelnen Untersuchungen sogar die häufigste (Tab. 1). Im Gegensatz zu schweren extraartikulären Organbeteiligungen wie Vaskulitiden verschlechtert ein gleichzeitig vorhandenes sSjS die Prognose der RA nicht. Zudem ist eine zusätzliche Erhöhung des Non-Hodgkin-Lymphom-Risikos durch ein sSjS nicht nachgewiesen [19].

■ Epidemiologie

Die RA ist mit einer Inzidenz von 1 % die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung [20]. In der Bundesrepublik leiden ca. 0,5 % an einem primären Sjögren-Syndrom. Gilboe berichtete kürzlich, dass in einem Kollektiv 52 % der untersuchten RA-Patienten mindestens ein Trockenheitssymptom aufwiesen [21]. Innerhalb der Patientengruppe mit einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) wurden sogar 62 % mit Sicca-Symptomen identifiziert. An einem klassifizierbaren sekundären Sjögren-Syndrom leidet bis zu einem Drittel der RA-Patienten. Tabelle 1 listet extraartikuläre Manifestationen und insbesondere die Häufigkeiten des sSjS bei der RA in ausgewählten Studien auf.

Schätzungsweise 400.000–800.000 Menschen in Deutschland leiden unter einer Trockenheit durch ein primäres oder sekundäres Syndrom, wobei dies durch epidemiologische Studien derzeit nicht belegt ist. Im Vergleich zum pSjS (Patienten sind nicht selten ausschließlich beim Augen- oder HNO-Arzt, je nach im Vordergrund stehenden Beschwerden) dürften sich die Patienten mit einem sSjS häufiger in facherheumatologischer Behandlung befinden. Darüber hinaus sind sehr viel mehr Patienten durch Trockenheitssymptome bei einer Vielzahl von anderen Erkrankungen (Diabetes, Hypertriglyzeridämie, endogene Depression, medikamenteninduziert u. v. a.) bzw. durch die physiologische Involution der Drüsenfunktion im Alter betroffen. Anders als der Gelenkschmerz der RA wird die Trockenheitssymptomatik von den Patienten weniger artikuliert und erfordert gezieltes Nachfragen.

■ Ätiologie und Pathogenese

Weder die Ätiologie der RA noch die des SjS ist bis heute vollständig geklärt. Beide Erkrankungen sind chronisch-entzündlich bedingt und werden den Autoimmunerkrankungen zugeordnet. Neben einer genetischen Prädisposition werden endo- und exogene Triggerfaktoren diskutiert. So kommt es nach einer Induktion einer Entzündung offensichtlich in den betroffenen Geweben zu einer Autoimmunreaktion gegen Autoantigene. Dies resultiert in einer persistierenden – im Gegensatz zur physiologischen Abwehrreaktion nicht zeitlich limitierten – Entzündung gegen Selbstantigene. Neben diesen immunpathogenetischen Aspekten werden weitere systemische Faktoren wie neurologische und endokrinologische Einflüsse diskutiert. Beide Erkrankungen weisen serologische

Ähnlichkeiten auf (z. B. Rheumafaktor), es bestehen jedoch wesentliche klinische, genetische, immunserologische, prognostische und anamnestiche sowie pathogenetische Unterschiede. Tabelle 2 vergleicht verschiedene Aspekte der RA, des pSjS sowie Daten zum sSjS bei RA. Dabei ist festzustellen, dass nur wenige Untersuchungen zum sSjS bei der RA verfügbar sind.

■ Verlauf und Prognose

Die Prognose der RA wird durch das sekundäre Sjögren-Syndrom wahrscheinlich nicht verschlechtert [19]. Limitiert wird diese Aussage jedoch durch fehlende Fall-Kontroll-Studien dieser Patientengruppe. Als ungünstige Faktoren im Verlauf einer RA werden v. a. eine erhöhte Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schwere extraartikuläre Manifestationen und ein erhöhtes Malignomrisiko – insbesondere maligne Non-Hodgkin-Lymphome – diskutiert [30]. Im Gegensatz zum pSjS scheint das Risiko, an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken, durch ein sSjS per se nicht über das Risiko bei der RA hinaus erhöht [19]. Bei der RA selbst steigt bei persistierend hoher Entzündungsaktivität das Lymphomrisiko [30]. Ob eine immunmodulierende DMARD- oder TNF- α -Hemmer-Therapie ein zusätzliches Malignomrisiko darstellt oder bei den genannten schwerwiegenden Krankheitsmanifestationen die Prognose gar verbessert, ist noch nicht abschließend zu beurteilen [30].

Andererseits liegen keine Untersuchungen dazu vor, inwieweit ein sSjS die Schwere der Gelenkerkrankung potentiell beeinflusst.

Tabelle 2: Gegenüberstellung von Aspekten der RA und des pSjS [11, 16, 20, 22–29]

	RA	pSjS	sSjS
Genetische Prädisposition	HLA-DRB1 (*0401, *0404)	HLA-B8, DR3 und Dw52, HLA-DQA*0501	HLA-DRB1*15
Diskutierte exogene Trigger		Coxsackie-V., HCV, EBV, HTLV1 und andere	
Geschlechterverhältnis	♀ : ♂ 2–3 : 1	♀ : ♂ 9:1	unzureichende Daten (♀ >> ♂)
Manifestationsalter	Gipfel 30.–50. Lj., Erkrankung im Kindesalter nicht selten	Gipfel 50.–60. Lj., Erkrankung im Kindesalter sehr selten	wie RA, häufig im späteren Krankheitsverlauf
Keimzentren-ähnliche Lymphfollikel	synovial (23 %)	Speicheldrüsen (17 %)	unzureichende Daten
Arthritis	häufig destruierend	meist nicht destruierend	bestimmt durch die RA
Inzidenz	0,5–1 % (ca. 800.000 in der BRD)	0,5–1 % (400.000–800.000 in der BRD)	0–29 % bei RA (vgl. Tab. 1)
Rheumafaktor (RF)	60–80 % (extraartikuläre Manifestationen bei pos. RF häufiger)	70 %	unzureichende Daten (extraartikuläre Manifestationen bei pos. RF häufiger)
SS-A	3,6 %	70–80 %	unzureichende Daten
α-Antifodrin	10–20 %	64 % IgA, 48 % IgG	86 % IgA, 43 % IgG
Anti-CCP-Antikörper	68 % (hohe Spezifität!)	7,5 %	unzureichende Daten
Anti-CCP + RF	sehr hohe Spezifität	unzureichende Daten	unzureichende Daten
Prognose	eingeschr. bei hoher Krankheitsaktivität durch Herz-Kreislauf-Risiko und schwere extraartikuläre Manifestationen	eingeschränkt durch 40-fach erhöhte Lymphomentwicklung	durch RA-Verlauf bestimmt
Lymphomrisiko (SIR: standard incidence rat)	SIR 3,9	SIR 18,8	unzureichende Daten (durch RA bestimmt?)
Risikofaktoren für Lymphomentwicklung	hohe Krankheitsaktivität	frühe extraglanduläre Manifestation, niedriges C3/C4	unzureichende Daten

■ Therapie des sekundären Sjögren-Syndroms bei der rheumatoiden Arthritis

Das sSjS bei der RA wird nach den Grundsätzen der Therapie des pSjS behandelt. Die Gelenksymptomatik der RA steht i. d. R. im Vordergrund. Die Trockenheit kann jedoch infolge effektiver Therapie klinisch dominieren.

Ein zentraler Aspekt ist, dass sich – obgleich beide Erkrankungen immunpathogenetische Gemeinsamkeiten aufweisen – Immuntherapien bisher nur bei der RA, nicht aber beim SjS als erfolgreich erwiesen haben. Daher kann bei den aktuell verfügbaren Behandlungen kein gemeinsamer Behandlungspfad erkannt werden. Im Folgenden werden die Behandlungsaspekte der Sicca-Symptomatik diskutiert.

Die Behandlung der häufig multilokulären Trockenheit erfolgt durch symptomatische medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen, wobei die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Ophthalmologen, Zahnärzten, Gynäkologen, HNO-Kollegen u. a. von großer Bedeutung ist. Die Indikation zur systemischen, immunsuppressiven Behandlung wird fast ausschließlich durch den Verlauf der RA bestimmt (destruierender Verlauf, schwere extraartikuläre Manifestationen). Symptomatische – nicht immunmodulierende – lokale und systemische Therapieansätze für das SjS fasst die Abbildung 2 zusammen.

Sicca-Symptomatik

Durch Infiltration von Lymphozyten und Expression von proinflammatorischen Zytokinen wird die Drüsenfunktion reversibel gestört, in schweren Fällen können Epithelzellen exokriner Drüsen irreversibel zerstört werden. Am häufigsten sind Tränen- und Speicheldrüsen betroffen, aber auch im Nasen-Rachen-Raum, in der Trachea und den großen Bronchien sowie an der Haut trocknen innere und äußere Oberfläche durch den Sekretmangel aus. Die vaginale Trockenheit scheint nicht häufiger als bei der gleichaltrigen weiblichen Normalbevölkerung zu sein [31] und wird im Zusammenhang mit hormonellen Störungen insbesondere in der Menopause gesehen.

Außer der Bartholinischen Drüse, welche insbesondere Sekret beim Koitus abgibt, fehlen exokrine Drüsen zur Befeuchtung der vaginalen Oberfläche im nicht verhornenden, mehrschichtigen Plattenepithel. Zervixdrüsen des Uterus, die zur Scheidenbefeuchtung beitragen, können lymphozytäre Infiltrate aufweisen. Deren Dysfunktion könnte ebenfalls zur vaginalen Trockenheit beitragen.

Trockenheit selbst führt zu Schleimhautreizungen und resultierenden Beschwerden wie Fremdkörpergefühl, Schmerzen, Heiserkeit, Husten oder Juckreiz. In der Folge können Komplikationen wie lokale Infektionen oder Gewebeschäden entstehen. In diesem Zusammenhang ist nicht geklärt, ob die Zusammensetzung der Drüsensekrete oder die global verminderte Sekretmenge für die inflammatorischen Reizungen verantwortlich ist.

Die Komplexität der Sekretzusammensetzung, die zahlreiche physiologische Funktionen garantiert, macht es erklärlich, dass die verfügbaren Substitute (v. a. künstliche Tränen- und Speichelflüssigkeit) die physiologischen Funktionen nur z. T. ersetzen können und darüber hinaus auch verträglich sein müssen.

Keratoconjunctivitis sicca

Eine augenärztliche Betreuung bei Sjögren-Syndrom ist in der Regel unerlässlich, wobei differenzierte Kenntnisse der Rheumatologen für die Patientenführung sehr hilfreich sind.

Zur Linderung der Keratoconjunctivitis sicca (Ks) stehen zahlreiche therapeutische Optionen zur Verfügung, die i. d. R. kombiniert angewendet werden müssen (Übersicht bei [32]). Tränenflüssigkeit wird mit Präparaten unterschiedlicher Viskosität und Grundsubstanzen – bevorzugt ohne Konservierungsstoffe – substituiert. Sind die Beschwerden therapieresistent und wird kein geeignetes Präparat gefunden, können aus Patientenserum in 20- bis 50- (bis 100-) %iger Verdünnung Eigenserum-Augentropfen [33] hergestellt werden, wenn auch arzneimittelrechtlich nicht unerhebliche Probleme bei Herstellung und Lagerung bestehen (fehlende Zulassung, notwendige Voraussetzung einer Arzneimittelherstellung). Eine

sorgfältige Anamnese – insbesondere durch den internistischen Rheumatologen – mit Fragen zur Verträglichkeit nach der Applikation sowie nach der Wirkdauer (Schmerzen nach der Applikation? Beschwerden vor dem nächsten Tropfen?) ist notwendig, um die Therapie zu optimieren. Muss das Präparat gewechselt werden, sollte nach Möglichkeit eine neue Grundsubstanz gewählt werden (z. B. Wechsel von Povidon auf Hyaluronsäure). Bewährt haben sich v. a. konservierungsmittelfreie Präparate (Kennzeichnung mit EDO, sine, o. K.), da die Zusatzstoffe das Korneaepithel bei Daueranwendung schädigen.

Schutzbrillen (gegen Wind und beim Schwimmen im Wasser) und Raumluftbefeuchtung sollen helfen, dass die Augenoberfläche nicht rasch austrocknet und gereizt wird. Zugluft, Rauch- und Staubexposition sind zu meiden. Müssen

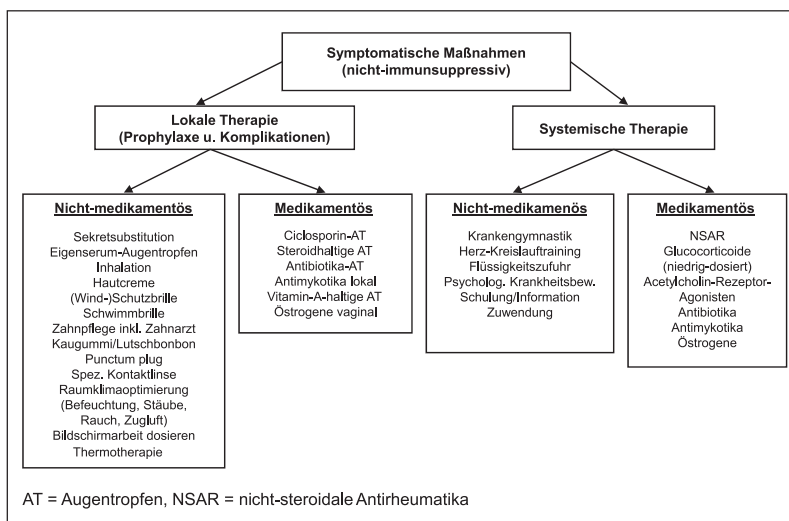


Abbildung 2: Grundzüge der symptomatischen Therapie des primären und sekundären Sjögren-Syndroms

Tropfen sehr häufig angewendet werden, können die Puncta lacrimalia passager durch Punctum plugs verschlossen werden.

Auch bei sehr stark reduzierter Tränensekretion lohnt sich ein Therapieversuch mit einem Acetylcholinagonisten. Pilocarpinhydrochlorid (als Salagen®-Tabletten à 5 mg 2–6 x täglich, gelegentlich als vom Apotheker angefertigte Lösung) und Cevimeline (z. B. Evoxac™ 3 x 30 mg täglich, über die internationale Apotheke zu beziehen) wurden mit Erfolg in Studien bei pSjS untersucht [34, 35]. Diese Wirkstoffe binden an muskarinerge M3-Rezeptoren und führen neben einer besseren Benetzung auch zu einem Abheilen von Epithelschäden auf der Augenoberfläche. Auch ein zentralnervöser Wirkungsmechanismus wird diskutiert [36]. Die übrigen Trockenheitssymptome werden unter dieser Medikation ebenfalls positiv beeinflusst. Von möglichen cholinergen Nebenwirkungen (Kontraindikationen genau beachten!) ist ein vermehrtes Schwitzen im klinischen Alltag von größter Bedeutung. Teilweise tritt die Wirkung spät – bis über 4 Wochen nach Therapiebeginn – ein. Patient(inn)en müssen initial nicht selten motiviert werden, die rasch eintretenden, sich im Verlauf nicht selten bessernden, unerwünschten Wirkungen so weit wie möglich zu tolerieren. Eine einschleichende Dosierung mit wöchentlicher Dosissteigerung um 5 mg pro Tag bis zur optimalen Tagesmenge hat sich bewährt. Dabei sollte – soweit dies toleriert wird – auch vor hohen Dosen (4–6 x 5 mg) nicht zurückgeschreckt werden.

Die Boston Scleral Lense™, die eine Art Flüssigkeitsreservoir auf der Augenoberfläche schafft, wurde bei ausgeprägter Ks mit Erfolg eingesetzt [37].

Stomatitis sicca

Multiple kleine Speicheldrüsen befeuchten die Mundschleimhaut gleichmäßig durch eine basale Speichelsekretion (v. a. zwischen den Mahlzeiten). Deren Sekretion ist im Krankheitsverlauf frühzeitig gestört, was zu unangenehmen Symptomen z. B. beim Sprechen führen kann. Die großen, paarigen Drüsen (Gl. parotis, Gl. submandibularis und sublingualis) produzieren ca. 95 % der 1–2 Liter Speicheltagesmenge und werden v. a. mechanisch beim Kauen von Speisen sowie chemisch/olfaktorisch und neuronal aktiviert. Störungen führen zu Problemen beim Essen, initial bei trockenen Speisen. Zu den komplexen Funktionen des Speichels zählen der Zahnschutz (Rekalzifikation, Karieshemmung, Reinigung, Säureneutralisation), eine Emulgation und Verbesserung der Gleitfähigkeit der Speisen sowie deren Verdauung (z. B. Speichelamylase), die Infektabwehr v. a. im Mundraum, Geschmacksvermittlung durch Lösung von Aromastoffen und die Neutralisierung von Magensäure (Spülfunktion im distalen Ösophagus). Daraus leiten sich Probleme des Speichelmangels (Zahnschäden, Dysphagie und Odynophagie, Heiserkeit, Refluxbeschwerden, orale Pilzinfektionen etc.) ab [38]. Eine sorgfältige Zahnpflege, regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen und Behandlungen, die Reduktion von zuckerhaltigen Getränken und Speisen sowie reichliches Trinken insbesondere zu den Mahlzeiten sind wichtige prophylaktische Maßnahmen. Auf Grund der Gefährdung für orale Candida-Infektionen sollte immer wieder bei den Patienten danach gefahndet und beim Nachweis aus-

reichend lang behandelt werden. Nicht immer bestehen die typischen weißen Beläge, auf die sog. erythematöse Form ist zu achten. Verdächtig sind beispielsweise anhaltende Zungenschmerzen, die einen Abstrich induzieren sollten.

In der Frühphase der Erkrankung sind Mundsprays mit künstlichem Speichel dann hilfreich, wenn nicht getrunken werden kann. Patienten berichten, dass dickflüssige Getränke und ölige Substanzen (geschmacksneutrale Salatöle, Vitamin-A- oder -E-Kapseln) die Trockenheit lindern helfen.

Bei ausgeprägter Mundtrockenheit kommen die o. g. Acetylcholinagonisten mit Erfolg zum Einsatz. Schmerzhafte Speicheldrüsenentzündungen und Sekretverhalt können mit lokaler Wärme gelindert werden [39], gelegentlich müssen nicht steroidale Antiphlogistika oder Glukokortikoide eingesetzt werden. Infektionen oder Speicheldrüsentraktstörungen z. B. durch Steine sollten durch HNO-Ärzte ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Ein Therapieversuch mit Sekrolytika (oral, inhalativ) wie Bromhexin (3 x 16 mg!) kann bei sehr zähem Schleim angezeigt sein.

Weitere Trockenheitssymptome

Nasentrockenheit, rezidivierende Sinusitiden, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis sicca können zu Reizzuständen wie Schmerzen, Heiserkeit oder lästigem trockenen Husten führen. Nasenöle und -spülungen, häufiges Trinken und Inhalationen sind hier therapeutische Optionen. Bei Inhalationen empfiehlt sich entsprechend der Lokalisation der Beschwerden, die Molekülgröße des Aerosols zu wählen (je tiefer in den Atemwegen, umso kleiner die erforderliche Partikelgröße!).

Pilocarpinhydrochlorid und auch Cevimeline können die o. g. Symptome lindern, wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen unzureichend sind. Nicht-medikamentöse Therapien ihrerseits haben den Vorteil, dass sie den Betroffenen das Gefühl geben, ihre Beschwerden aktiv kontrollieren zu können und begünstigen somit eine verbesserte Krankheitsverarbeitung.

Vaginale Trockenheit wird zum einen nicht selten verschwiegen, zum anderen bei Sicca-Symptomen anderer Lokalisation mehr beachtet. Tatsächlich leiden gesunde Frauen zu Beginn der Menopause, aber auch bereits im gebärfähigen Alter offenbar nicht wesentlich seltener darunter [31]. Lokale und systemische Östrogene (bei funktionsfähigem Uterus in Kombination mit Progesteron), Hautpflege, neutrale Gele und Gleitgele ohne Konservierungsstoffe können Beschwerden lindern. Partnerschaftsprobleme können zudem durch ein offenes Gespräch vermieden bzw. minimiert werden.

Hautpflege ist bei Sjögren-Patienten wichtig, insbesondere nach Bädern sollte die Haut mit fetthaltigen Cremes eingerieben werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass trockene Haut deutlich empfindlicher auf Umwelteinflüsse wie z. B. UV-Licht oder Exposition gegenüber Chemikalien reagieren kann. Sonnenschutzpräparate mit hohem Lichtschutzfaktor (mind. 20) und Pflegemittel sind für dosierte, zeitlich limitierte Sonnenbäder zu empfehlen. Eine Sonnenexposition von Händen, Unterarmen und Gesicht von 10–20 min. 3 x pro Woche

wird für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung empfohlen, wobei dessen Produktion in der Haut mit zunehmendem Alter abnimmt!

Besondere Aspekte bei Kinderwunsch

Besonderer Überwachung bedürfen Frauen mit pSjS im gebärfähigen Alter, die schwanger werden wollen und bei denen Anti-SS-A- und/oder -SS-B-Antikörper nachweisbar sind. Für RA-Patienten mit sSjS sind allerdings nur Einzelfälle berichtet worden [40], sodass hier bei der Häufigkeit der RA und auf Grund der Erfahrung nicht von einer relevanten Risikoerhöhung auszugehen ist. Allerdings sind Untersuchungen über Fallberichte hinaus nicht durchgeführt worden.

Beim pSjS bzw. mütterlich nachgewiesenen Anti-Ro(SS-B)/La(SS-B)-Antikörpern besteht das Risiko für den Feten bzw. das Kind, an einem kompletten Atrioventrikular-Block (AV-Block) in utero zu erkranken. Die Häufigkeit wird mit 12,5 % für das erste, bis 20 % für das zweite Kind angegeben [41]. Eine Kooperation von Rheumatologen, Gynäkologen/Neonatologen und Kinderkardiologen ist insbesondere in der 17.–33. Schwangerschaftswoche erforderlich. Therapeutisch kommen Dexamethason in der Schwangerschaft und Herzschrittmacher post partum in Betracht.

Wirkung von bei der RA eingesetzten krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD) auf die Sicca-Symptomatik

Konventionelle Immunsuppressiva haben entweder keine Verbesserung der Sicca-Symptomatik beim primären Sjögren-Syndrom bewirkt oder sind für diese Indikation schlecht untersucht [42]. Untersucht wurden beim pSjS in kleinen Studien Hydroxychloroquin, Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin A und Prednisolon mit mäßigem Erfolg in Bezug auf die Trockenheitssymptomatik.

In einer kleinen unkontrollierten Studie besserte sich die Sicca-Symptomatik bei 7 von 13 Patienten unter Leflunomid (24 Wochen Therapie), wobei über klinische Veränderungen im Abstract nicht detailliert berichtet wurde [43].

TNF- α -Inhibitoren

Zytokine sind entscheidende Vermittler der physiologischen Immunreaktion, um das angeborene und erworbene Immunsystem zu steuern. Den proinflammatorischen Botenstoffen TNF- α , IL-1 und IL-6 kommt dabei eine zentrale Rolle bei der Initiierung und Vermittlung der frühen Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems zu. TNF- α stimuliert T-Helferzellen vom Typ 1. Die Wirkung wird über TNF-Rezeptoren (TNF-Rez. I: p55, p60; TNF-Rez. II: p75, p80) vermittelt. In den 1980er Jahren ist die biochemische Struktur aufgeklärt worden und die Kenntnisse führten in den letzten Jahren zu einem erfolgreichen Einsatz der TNF- α -Hemmer bei der RA. TNF- α ist in entzündeten Strukturen der RA überexprimiert, was im Tierexperiment zur erosiven Arthritis führte [44]. Etanercept – ein humanes lösliches p75-Rezeptorfusionsprotein – [45] und Infliximab – der chimäre TNF- α -Rezeptorantagonist – [46] wurden ohne überzeugende Wirkung auf die Trocken-

heitssymptomatik beim primären Sjögren-Syndrom eingesetzt, obwohl dem TNF- α eine wichtige Rolle in der Pathogenese des SjS zugeschrieben wird [47, 48]. Infliximab wurde ausschließlich an Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom erprobt. In der Etanercept-Studie befanden sich in der Verumgruppe 3 Patienten mit einer RA mit sSjS. Auch bei diesen Patienten konnte keine Verbesserung der Sicca-Symptomatik registriert werden. Ein positiver Effekt von Etanercept konnte aufgrund der geringen Patientenzahl der Studie nicht ausgeschlossen werden. Er wird aber von den Autoren als klein eingeschätzt (hohe „number needed to treat“), so dass unter Berücksichtigung der Kosten allenfalls bei Einzelfällen eine sinnvolle Behandlungsindikation begründet werden kann [45].

Der dritte derzeit verfügbare TNF- α -Hemmer – das Adalimumab – wurde beim Sjögren-Syndrom bisher nicht systematisch untersucht.

Diese Daten deuten auf eine unterschiedliche Pathogenese des Sjögren-Syndroms hin, bei dem TNF- α eine andere Rolle als bei der RA zuzukommen scheint. Der Begriff „sekundär“ für das SjS bei der RA könnte daher hinterfragt und eine Koexistenz beider Erkrankungen bzw. eine Zweitkrankheit postuliert werden, die allerdings einen anderen Verlauf als das pSjS aufweist.

Interferon- α

Interferon- α -Lutschtablets (3 x 150 IE pro Tag) haben in einer Phase-III-Studie an über 450 Patienten die Sicca-Symptomatik subjektiv und objektiv verbessert [49]. Beim sSjS im Rahmen der RA wurde diese Medikation bisher nicht geprüft. Eine Zulassung für das primäre Sjögren-Syndrom wird derzeit von der Firma nicht angestrebt.

Weitere Antikörper

Rituximab, ein monoklonaler chimärer Anti-CD-20-Antikörper, ist für die Behandlung der RA bei inadäquatem Ansprechen auf Anti-TNF seit kurzem zugelassen. Die Dosis beträgt bei der RA 1000 mg pro Sitzung in 2 Infusionen in wöchentlichem Abstand und begleitender MTX-Gabe, wenn eine TNF-Therapie nicht ausreichend wirksam ist. Beim pSjS wurde es in einer kleinen unkontrollierten Studie eingesetzt [50], wobei Dosen von 375 mg/m² Körperoberfläche (analog der „onkologischen“ Dosis) verabreicht wurden. Bei Betroffenen mit residualer Drüsenfunktion konnten subjektiv und objektiv Verbesserungen dokumentiert werden. Neben Patienten mit Sjögren wurden auch solche mit pSjS und MALT-Lymphom eingeschlossen, so dass sich diese kleine offene Studie ebenso wie die gehäuft bei Sjögren auftretende Serumkrankheit nicht abschließend beurteilen lässt. In Kombination mit dem CHOP-Schema hat sich Rituximab als Goldstandard in der Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms etabliert (sog. R-CHOP). Da Rituximab zunehmend bei RA-Patienten eingesetzt werden wird, bleibt abzuwarten, wie das sSjS – wenn vorhanden – bei diesen Behandelten auf die Trockenheiten wirken wird.

Ebenfalls in einer unkontrollierten Studie an 15 SjS-Patienten wurde Epratuzumab, ein humanisierter IgG1-Antikörper gegen CD22 (ausschließlich exprimiert auf B-Zellen), beim pSjS

untersucht [51]. Die Wirkung wird dabei nur zu etwa 30 % über eine Depletion reifer B-Lymphozyten vermittelt. Wesentlich scheint aber eine Inhibition der B-Zell-Aktivierung zu sein, die jedoch nicht abschließend untersucht ist. Es konnte nach einer Gabe von 4 Infusionen à 360 mg/m² KÖF im Abstand von 2 Wochen eine signifikante Linderung der Sicca-Symptomatik registriert werden. Dieser Antikörper wurde auch beim Non-Hodgkin-Lymphom und SLE eingesetzt, während Erfahrungen bei der RA nicht vorliegen [52].

Zusammenfassung

Das sSjS ist eine der häufigsten extraartikulären Organmanifestationen (Begleiterkrankung?) bei der RA. Die Trockenheitssymptomatik kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen und wird i. d. R. im Vergleich zu Beschwerden des Bewegungsapparates weniger beachtet. In der Therapie des sSjS bei der RA kommt den symptomatischen medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen eine entscheidende Rolle zu. Die Indikation für eine immunsuppressive/immunmodulierende Therapie wird derzeit in erster Linie durch den Verlauf der RA bestimmt. Die „konventionelle“ immunsuppressive Therapie ist in ihrer Wirkung auf die Sicca-Symptomatik schlecht untersucht bzw. hat sich als ineffektiv erwiesen. Das unterschiedliche Ansprechen von RA und sSjS auf Biologika deutet auf unterschiedliche Pathomechanismen bei beiden Erkrankungen hin. Die neuen Medikamente (z. B. gegen B- und T-Zell-Aktivierung gerichtet) bleiben derzeit schweren, therapieresistenten Krankheitsverläufen beider Erkrankungen vorbehalten, so dass ein abschließendes Urteil zur Wirksamkeit auf die Trockenheit noch nicht möglich ist, während TNF- α -Hemmer in dieser Beziehung wahrscheinlich keinen zusätzlichen Effekt bieten. Ob sich daraus in Zukunft eine differenzialtherapeutische Option bei der rheumatoiden Arthritis mit gleichzeitig bestehendem Sjögren-Syndrom ergibt (Rituximab?), ist derzeit noch nicht abzusehen.

Interessenskonflikte

Tomiak, Ch.: Es bestehen keine Interessenskonflikte.
Dörner, T: Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Relevanz für die Praxis

- Das sekundäre Sjögren-Syndrom ist die zweithäufigste extraartikuläre Manifestation.
- Nach Trockenheitssymptomen sollte bei RA-Patienten gezielt gefragt/gefahndet werden.
- Die Therapie der Sicca-Symptomatik folgt den Regeln der Behandlung des primären Sjögren-Syndroms.
- Medikamentöse und nicht medikamentöse, lokale und systemische Maßnahmen sollten in Zusammenarbeit von Rheumatologen, Augen-, HNO- und Frauenärzten ausgeschöpft werden.

Literatur:

1. Sjögren HSC. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmologica 1933 (Supplement II): 1–151.
2. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome, a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. Medicine 1965; 44: 187–231.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weissman MH. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the America-European-Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554–8.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315–24.
5. Schirmer O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. Albrecht v. Graefes Arch 1903; 56: 197.
6. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, equivalent of the Schirmer test. Arthritis Rheum 1985; 28: 1128–32.
7. Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, Kari K, Hietanen J, Suuronen R, Hallikanen D, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Lindqvist C. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. Acta Odontol Scand 2005; 63: 284–93.
8. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Fauci AS (ed). Harrison's Rheumatology. McGraw-Hill Medical Publishing Division, Columbus, 2006; 133–8.
9. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. Arthritis Rheum 2004; 50: 3729–32.
10. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29: 62–7.
11. Turesson C, Weyand CM, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis: is there a pattern predicting extraarticular manifestations? Arthritis Rheum 2004; 51: 853–63.
12. Cohen MG, Li EK, Ng PY, Chan KL. Extra-articular manifestations are uncommon in southern Chinese with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1993; 32: 209–11.
13. Massardo L, Aguirre V, Garcia ME, Cervila V, Nicovani S, Gonzalez A, Rivero S, Jacobelli S. Clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. Semin Arthritis Rheum 1995; 25: 203–13.
14. Matsuo T, Kono R, Matsuo N, Ezawa K, Natsumeda M, Soda K, Ezawa H. Incidence of ocular complications in rheumatoid arthritis and the relation of keratoconjunctivitis with its systemic activity. Scand J Rheumatol 1997; 26: 113–6.
15. Agrawal V, Usha, Goel SC, Gupta RM. A probable explanation for mild extra-articular manifestations in Indian patients of rheumatoid arthritis: a preliminary study. Indian J Pathol Microbiol 1998; 41: 297–301.
16. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, Punzi L, Davoli C, Filippini D, Numa R. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2000; 19: 213–7.
17. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R, EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003; 62: 897–900.
18. Calguneri M, Ureten K, Akif Ozturk M, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, Akdogan A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 305–8.
19. Stroehmann A, Dörner T, Lukowsky A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR. Cutaneous T cell lymphoma in a patient with primary biliary cirrhosis and secondary Sjögren's syndrome. J Rheumatol 2002; 29: 1326–30.
20. Miehle W. Rheumatoide Arthritis – Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999.
21. Gilboe I-M, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1103–9.
22. Boire G, Menard HA, Gendron M, Lussier A, Myhal D. Rheumatoid arthritis: anti-Ro antibodies define a non-HLA-DR4 associated clinicoserological cluster. J Rheumatol 1993; 20: 1654–60.
23. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, Labarre C, Meyer O, Sibilia J, Mariette X. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2005; 64: 114–7.
24. Ioannidis JP, Tarassi K, Papadopoulos IA, Voulgari PV, Boki KA, Papasteriades CA, Drosos AA. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European population. Semin Arthritis Rheum 2002; 31: 361–70.
25. Matthey DL, Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Thomson VW, Garcia-Porrua C, Ollier WE. Association between HLA-DR1*15 and secondary Sjögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27: 2611–6.
26. Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C, Wigand R, Bräner A, Kalden JR, Lakomek HJ, Schmidt RE. IgA und IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome; Systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2000; 27: 2617–20.
27. Witte T. Antifodrin antibodies in Sjögren's syndrome: a review. Ann N Y Acad Sci 2005; 1051: 235–9.
28. Zandbelt MM, Vogelzangs J, van de Putte LBA, van Venrooij WJ, van den Hoogem FHJ. Anti- α -fodrin antibodies do not add much to the diagnosis of Sjögren's syndrome. Arthritis Res Ther 2004; 6: R33–8.
29. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165: 2337–44.

30. Baecklund E, Askling J, Rosenquist R, Ekblom A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 254–61.
31. Specker C, Fischer-Ritz R. Gynäkologische und geburtshilfliche Probleme beim Sjögren-Syndrom. *Akt Rheumatol* 2005; 30: 56–8.
32. Messmer EM. Differenzierte Therapie der Keratoconjunctivitis sicca beim Sjögren-Syndrom. *Akt Rheumatol* 2005; 30: 59–65.
33. Noble BA, Loh RSK, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, Burr J, Stewart O, Quereshi S. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 647–52.
34. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhuber CW, Lockhart PB, Tindall E, Suen JY. Cevimeline for the treatment of serostomia in patients with sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1293–300.
35. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury III PL, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC, for the P92-01 Study Group. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 174–81.
36. Takakura AC, Moreira TS, Laitano SC, De Luca Júnior LA, Renzi A, Menani JV. Central muscarinic receptors signal pilocarpine-induced salivation. *J Dent Res* 2003; 82: 993–7.
37. Rosenthal P, Cotter J. The Boston Scleral Lens in the management of severe ocular surface disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16: 89–93.
38. Stiller M. Die orale Komponente des Sjögren-Syndroms – diagnostische Aspekte und zahnmedizinisch-therapeutische Konsequenzen. *Akt Rheumatol* 2005; 30: 41–5.
39. Lee A, Guest S, Essick G. Thermally evoked parotid salivation. *Physiol Behav* 2006; 87: 757–64.
40. Buyon JP. Neonatal lupus and auto-antibodies reactive with SS-A/Ro-SS-B/La. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998; 107: 23–30.
41. Dörner T. Neonatale Lupussyndrome. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe A (Hrsg). *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. Springer Verlag, Heidelberg, Berlin 2001; 865–94.
42. Tomiak Ch, Dörner T. Sjögren-Syndrom – Aktuelle Aspekte aus rheumatologischer Sicht. *Z Rheumatol* 2006; 65: 505–17.
43. Van Woerkom J, Kruize AA, Jacobs KMG, Bijlsma JWJ, Lefeber FPJG, van Roon JAG. Clinical efficacy of leflunomide in the treatment of primary Sjögren's syndrome correlates with a decrease in pro-inflammatory cytokine production. *EULAR* 2006: SAT0105.
44. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Amgen Inc.*, 1999.
45. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2240–5.
46. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puechal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1270–6.
47. Cuello C, Palladinetti P, Tedla N, Girolamo N, Lloyd AR, McCluskey PJ. Chemokine expression and leukocyte infiltration in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 779–83.
48. Matsumura R, Umehiya K, Goto T, Nakazawa T, Ochiai K, Kamigami M. Interferon γ and tumor necrosis factor α induce Fas expression and anti-Fas mediated apoptosis in a salivary cell line. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 311–8.
49. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon- α administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 585–93.
50. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2740–50.
51. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NKW, Wegener WA, Goldenberg DM, Pradier O. Epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: An open-label Phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R129.
52. Dörner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. Initial clinical trial of Epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R74.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)