

ÜBERSICHTSARBEIT

Diagnostik und Therapie des Sjögren-Syndroms

Ana-Luisa Stefanski, Christian Tomiak, Uwe Pleyer, Thomas Dietrich, Gerd Rüdiger Burmester, Thomas Dörner

ZUSAMMENFASSUNG

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

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

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

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

► Zitierweise

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

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

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

Epidemiologie

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

Charité Zentrum Innere Medizin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie: Prof. Dr. med. Burmester, Dr. med. Stefanski, Prof. Dr. med. Dörner

Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern: Dr. med. Stefanski
Rehabilitationsklinik Wendelstein der BfA, Rheumazentrum, AHB-Klinik, Bad Aibling: Dr. med. Tomiak

Klinik für Augenheilkunde, Charité Campus Virchow, Berlin: Prof. Dr. med. Pleyer

Oral Surgery, The School of Dentistry, University of Birmingham: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dietrich

TABELLE 1

Differenzialdiagnosen der glandulären Manifestationen (modifiziert nach [8])

trockenes Auge/Keratokonjunktivitis sicca	
normale Tränenproduktion (Schirmer-Test unauffällig)	eingeschränkte Tränenproduktion (pathologischer Schirmer-Test)
<ul style="list-style-type: none"> – Umweltfaktoren (Klimaanlage, Rauchen, PC-Arbeit) – Dysfunktion der Meibom-Drüsen, Rosazea – Tragen von Kontaktlinsen – Kornea-Hypästhesie nach LASIK-Operationen, bei Diabetes – inkompletter Lidschluss 	<ul style="list-style-type: none"> – medikamenteninduziert: Anticholinergika, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, Diuretika – altersbedingt/Menopause – Zustand nach Bestrahlung Kopf/Hals – chronische Virusinfektionen (HCV, HIV) – Sarkoidose, Lymphom – Sjögren (primär und sekundär) – IgG4-assoziierte Erkrankung
Xerostomie	
<ul style="list-style-type: none"> – medikamenteninduziert: Anticholinergika, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, Diuretika, Antihypertensiva u. v. a. – Angststörung, endogene Depression, Fibromyalgie, Bulimie/Anorexie – Zustand nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich – systemische Erkrankungen (Sarkoidose, Amyloidose, HCV, HIV) 	
Parotisschwellung	
vorwiegend einseitig	vorwiegend beidseitig
<ul style="list-style-type: none"> – akut: bakterielle Infektion, Aktinomykose, mechanische Obstruktion durch Steine – chronisch: chronische Sialadenitis, Neoplasie (Parotismischtumore) 	<ul style="list-style-type: none"> – akut: virale Infektion (Mumps, EBV, CMV) – chronisch: chronische Infektionen (HCV, HIV), Diabetes mellitus, Alkoholerkrankung, Anorexie, Amyloidose, IgG4-assoziierte Erkrankung, Hyperlipoproteinämie

CMV, Zytomegalie-Virus; EBV, Epstein-Barr-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; LASIK-Operation, Laser-in-situ-Keratomileusis-Operation

fehlen bislang. Unter Einbeziehung des häufigeren sekundären Sjögren-Syndroms wird von einer Prävalenz von mindestens 0,4 % ausgegangen (3).

Klinische Manifestation

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

ner Husten bei Tracheobronchitis sicca, Sicca-Symptome im Nasen-Rachenraum beziehungsweise im Genitaltrakt, die sich als eine erhöhte Infektanfälligkeit beziehungsweise Dyspareunie manifestieren.

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

Unter den extraglandulären Manifestationen treten Arthralgien und eine meist nicht erosiv verlaufende Polyarthrit bei circa 50 % der Patienten am häufigsten auf (9). Eine pulmonale Beteiligung über die reine Sicca-Symptomatik hinaus entwickelt sich meist in Form einer interstitiellen Lungenerkrankung oder follikulären Bronchiolitis, oft nach langjähriger Krankheitsaktivität (9–12 %) (9, 12). Etwa 10 % der Patienten weisen kutane Läsionen auf, überwiegend in Form einer Vas-

KASTEN

Neue Klassifikationskriterien (modifiziert nach [20])

- **aktuelle europäisch-amerikanische Konsensuskriterien zur Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms**
 - unstimulierter Gesamtspeichel-Test*¹ pathologisch $\leq 0,1$ mL/Minute (1 Punkt)
 - Schirmer-Test pathologisch (< 5 mm in 5 Minuten) (1 Punkt)
 - pathologischer Befund in der Lissamingrün- oder Fluoresceinfärbung (≥ 5 im Ocular Staining Score oder ≥ 4 im Van Bijsterveld Score) (1 Punkt)
 - Autoantikörper-Nachweis: Anti-Ro/SSA (3 Punkte)
 - Histologie*² – fokale lymphozytäre Sialadenitis, Fokus-Score ≥ 1 Fokus/4 mm², 1 Fokus = 50 Lymphozyten/4 mm² (3 Punkte)
- **Diagnose gilt als gesichert bei ≥ 4 Punkten, nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien**
 - Einschlusskriterien:
Augen- und/oder Mundtrockenheit seit mindestens 3 Monaten ohne andere Erklärung (z. B. Medikamente, Infektion)
 - Ausschlusskriterien:
Zustand nach Bestrahlung der Kopf-/Halsregion, HIV/Aids, Sarkoidose, aktive Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (PCR-Replikationsrate), Amyloidose, Graft-versus-host-Erkrankung, IgG4-assoziierte Erkrankung
- **Bedingung für die Klassifikation als pSS ist das Fehlen jeder weiteren potenziell assoziierten Erkrankung.**

*¹ Der Patient wird gebeten, ruhig zu sitzen, nicht zu sprechen oder zu kauen über 5–15 Minuten; der während der Zeit entstandene Speichel wird in ein Röhrchen überführt und gewogen.
 *² Biopsie: in Lokalanästhesie durchgeführte Entnahme von 3–5 kleinen Speicheldrüsen der Unterlippe; Probe in Formalin fixiert und HE-gefärbt; cave: lokale Parästhesien nach Biopsie
 HE, Hämatoxylin-Eosin; PCR, „polymerase chain reaction“

kulitis mit Beteiligung der kleinen und mittelgroßen Gefäße an den unteren Extremitäten. Darüber hinaus finden sich weitere seltenere Hautmanifestationen, wie zum Beispiel annuläres Erythem, Urtikariavaskulitis oder hypergammaglobulinämische Purpura (9). Eine renale Beteiligung bei circa 5 % der Patienten geht meist einher mit tubulointerstitiellen Veränderungen, oft assoziiert mit einer distalen renal-tubulären Azidose vom Typ I mit hypokaliämischer Muskelhypotonie; Glomerulonephritiden sind beim pSS selten (9, 13).

Klinisch relevant ist weiterhin eine Beteiligung des peripheren Nervensystems insbesondere im späteren Erkrankungsverlauf als eine typische sensorische Neuropathie (10–25 %) (9, 14). Seltener und anspruchsvoller zu erfassen sind ZNS-Manifestationen: So sind multifokale Läsionen im MRT differenzialdiagnostisch nur schwer von der Multiplen Sklerose abzugrenzen (15). Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Koexistenz des pSS mit Erkrankungen aus dem sogenannten Neuromyelitis-optica-Spektrum – Krankheiten, die serologisch durch das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen Aquaporin-4 charakterisiert sind (4). Der Nachweis dieses Antikörpers hat eine erhebliche differenzialtherapeutische Bedeutung.

Schwieriger fällt die Einordnung, wenn es sich um unspezifische Beschwerden wie Fatigue, Abgeschlagenheit und diffuse Schmerzen handelt. Dabei wird die

Fatigue von den Patienten als am stärksten belastend empfunden und bestimmt oft die Frequenz der Arztbesuche, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit (16, e1). Differenzialdiagnostisch sollten andere Ursachen (zum Beispiel Hypothyreose, Anämie, Schlafstörungen) ausgeschlossen sowie Schwierigkeiten in der Krankheitsbewältigung berücksichtigt werden.

Eine besondere Beratung ist indiziert bei Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-positiven Patientinnen mit Kinderwunsch. Die diaplazentare Übertragung der Antikörper kann durch Inflammation mit anschließender Fibrose im Bereich des AV-Knotens zur Ausbildung eines kongenitalen Herzblocks beim Fetus führen. In 80 % der Fälle handelt es sich dabei um einen kompletten, irreversiblen AV-Block, und mit 20 % liegt für den Fetus eine deutlich erhöhte Mortalität vor (17). Aus prognostischer und therapeutischer Sicht entscheidend ist eine wöchentliche sonographische Überwachung des fetalen Herzrhythmus zwischen der 16. und 31. Schwangerschaftswoche.

Prognose

Die Prognose des Sjögren-Syndroms ist insgesamt günstig, pSS-Patienten haben eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung (18). Die Lebensqualität ist jedoch durch die vielfältigen Manifestationen eingeschränkt. Kardiovaskuläre Erkrankun-

gen, Infektionen, solide Tumore und Lymphome gelten als häufigste Todesursachen. Im Falle des sSS wird die Lebenserwartung durch die Grunderkrankung bestimmt.

Pathogenese

Die Ätiologie des Sjögren-Syndroms ist wie für die meisten Autoimmunerkrankungen ungeklärt (e2–e5, 19). Aktuelle Vorstellungen zur Pathogenese zeigt die *eGrafik*.

Klassifikationskriterien und Diagnostik

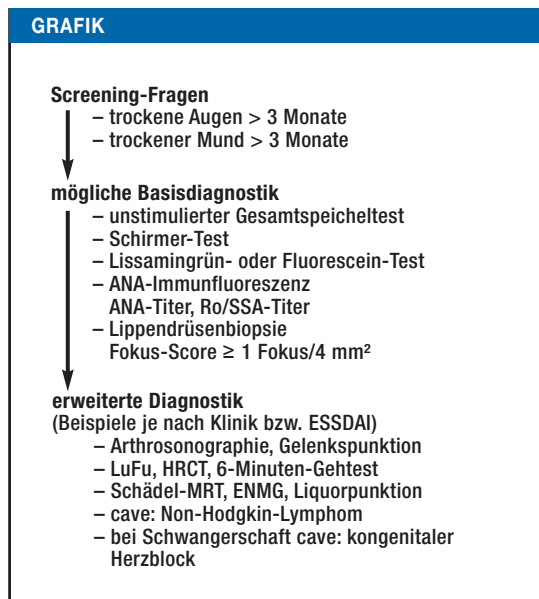
Seit den 1970er Jahren sind unterschiedliche Klassifikationskriterien etabliert und evaluiert worden. Die bisherigen US-amerikanischen Kriterien aus dem Jahr 2012 wurden kürzlich erstmals von den großen Fachgesellschaften ACR (American College of Rheumatology) und EULAR (European League Against Rheumatism) in die aktuelle Klassifikation überführt. Diese basieren bei subjektiver Sicca-Symptomatik von mindestens 3 Monaten auf weiteren Funktionstests (zum Beispiel Schirmer-Test) beziehungsweise serologischen (Anti-Ro/SSA) und histologischen Untersuchungen (Lippendrüsenbiopsie). Die höchste Spezifität haben darunter die Anti-Ro/SSA-Antikörper und eine pathologische Lippendrüsenbiopsie, sodass diese auch die höchste Wertigkeit unter den Kriterien erhalten. Ein Score von mindestens 4 erlaubt die Klassifikation (*Kasten*). Die *Grafik* zeigt einen diagnostischen Algorithmus für das Sjögren-Syndrom unter Berücksichtigung der erneuerten Klassifikationskriterien und der unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen.

Objektivierung der Sicca-Symptome

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

Labordiagnostik

Die Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA) in der Immunfluoreszenz ist sehr relevant für die Diagnose von Kollagenosen. Bis zu 83 % der Patienten mit pSS zeigen positive ANA-Titer (22). Niedrigtitrige (< 1 : 160) und unspezifische ANA-Muster finden sich allerdings auch bei 5–20 % der allgemeinen, gesunden Bevölkerung (23). Diagnostisch wegweisend für das



Diagnostischer Algorithmus des Sjögren-Syndroms

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

Sjögren-Syndrom bei positivem ANA-Befund ist ein feingranuläres Fluoreszenzmuster, das sich bei circa 40–75 % der pSS-Patienten als Anti-Ro/SSA- beziehungsweise bei circa 23–52 % als Anti-La/SSB-Antikörper differenzieren lässt (24). Durch die neuerdings hohe Wertigkeit der Anti-Ro/SSA-Antikörper in den aktuellen Klassifikationskriterien ist davon auszugehen, dass deutlich mehr der neu klassifizierten Sjögren-Patienten im Vergleich zu den historischen Kohorten erhöhte Antikörpertiter aufweisen. Positive Antikörpertiter korrelieren mit frühem Krankheitsbeginn, intensiverer Gewebeeinfiltration und höherer Prävalenz für extraglanduläre Manifestationen. Positive Anti-Ro/SSA finden sich aber auch im Rahmen anderer Kollagenosen. Der klinische Kontext ist entscheidend insbesondere in der Unterscheidung zwischen überlappenden Krankheitsentitäten. Interessanterweise können serologische Autoimmunphänomene bis zu 20 Jahre vor der Manifestation erster Krankheitssymptome nachgewiesen werden (25). Weitere serologische Auffälligkeiten sind der Nachweis von Rheumafaktoren (60–75 %) sowie eine polyklonale Hypergammaglobulinämie als Zeichen der erhöhten B-Zell-Aktivität.

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

TABELLE 2

Therapieempfehlungen für Sicca-Symptome und Fatigue beim primären Sjögren-Syndrom (modifiziert nach [30])

Indikation	Therapie (Evidenzgrad)
Keratokonjunktivitis sicca	<ul style="list-style-type: none"> – Patientenschulung/Anticholinergika vermeiden/Tränenersatzmittel (A) – Sekretagoga: Pilocarpin, Cevimeline* (A) → cave: Schwitzen, Flush, Kopfschmerzen, Nausea – Cyclosporin-A-Augentropfen 0,1 % (B) → cave: Augenbrennen bei moderaten bis schweren Korneeschäden – kurzfristig Kortikosteroide lokal (C) → cave: Glaukom, Katarakt – Punktum Lacrimale Plugs (C), Sklerallinsen (C)
Stomatitis sicca	<ul style="list-style-type: none"> – Patientenschulung/Xerostomie begünstigende Medikamente vermeiden (A) – topisch Fluoride zur Kariesprophylaxe (A) – Sekretagoga: Pilocarpin, Cevimeline* (A) → cave: Schwitzen, Flush, Kopfschmerzen, Nausea – Speichelersatzmittel, zuckerfreie Kaugummis, Elektrostimulation der Speicheldrüsen (C)
Rhinitis sicca	<ul style="list-style-type: none"> – Nasenöl → cave: keine abschwellenden Nasentropfen
Tracheobronchitis sicca	<ul style="list-style-type: none"> – Pilocarpin, Bromhexin, Inhalation mit Natriumchlorid, Vermeidung von dehydrierenden Substanzen (z. B. Kamille)
Dyspareunie	<ul style="list-style-type: none"> – lokal östrogenhaltige Ovula
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> – aerobes Ausdauertraining (B) – Hydroxychloroquin (C) → cave: jährliche ophthalmologische Kontrollen

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

Histologie

Pathognomonisch für das Sjögren-Syndrom ist der histopathologische Nachweis von fokal periduktal lokalisierten lymphozytären Infiltraten im exokrinen Drüsengewebe bei sonst intakten Azini. Die Infiltrate bestehen vorwiegend aus CD4⁺-T-Lymphozyten, darüber hinaus einigen CD8⁺-T- und CD19⁺-B-Zellen, Plasmazellen und dendritischen Zellen. Zur Unterscheidung anderer Krankheitsentitäten bedarf es einer fundierten Expertise in Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen zur histopathologischen Beurteilung (28). Eine Mindestanzahl von 50 mononukleären Zellen/4 mm² wurde als Fokus-Score 1 definiert. Ein Fokus-Score ≥ 1 korreliert mit den phänotypischen Charakteristika des Sjögren-Syndroms.

Therapie

Trotz zunehmender Erkenntnis über die Mechanismen der Pathogenese ist eine zielgerichtete Therapie des Sjögren-Syndroms zurzeit nicht möglich. Die Behandlung ist individuell und richtet sich nach der Krankheitsaktivität sowie dem Vorhandensein und Ausmaß

von extraglandulären Manifestationen. Beim sSS richtet sich die Behandlungsindikation nach der Grunderkrankung. Prinzipiell sollte die Therapie in einem interdisziplinären Team unter Beteiligung von Allgemeinmediziner, internistischen Rheumatologen, Augen-, HNO- und Zahnärzten erfolgen. Je nach Organbefall beziehungsweise Klinik sind Kollegen weiterer Fachrichtungen (Gynäkologen, Pneumologen, Neurologen und andere) hinzuzuziehen. Eine immunmodulatorische Basistherapie ist Patienten mit extraglandulärer Beteiligung vorbehalten. Zur Erfassung der systemischen Krankheitsaktivität wurde der „EULAR Sjögren’s syndrome disease activity index“ (ESSDAI) entwickelt und validiert (29, e7).

Therapie der Sicca-Beschwerden

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

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

Die Xerostomie erfordert die Zusammenarbeit mit Zahnärzten und HNO-Ärzten. Die Oberfläche der Mundschleimhaut ist vergleichsweise groß, die zu benetzenden Strukturen unterschiedlich (Zunge, Zähne, Zahnfleisch, Mundschleimhaut), und die Speichelzusammensetzung variiert je nach Funktion und Tageszeit. Therapeutisch lassen sich die komplexen Funktionen des Speichels nicht optimal kompensieren. Zwei systematische Untersuchungen zu topischen bezie-

ungsweise nichtpharmakologischen Behandlungen kommen zu dem Schluss, dass Symptome gelindert, der Speichelfluss aber nicht erhöht werden kann (33, 34). Eine besondere Herausforderung stellt die Xerostomie für die zahnärztliche Betreuung dar, da diese auch zu schlechter Tolerierbarkeit von herausnehmbarem Zahnersatz führt. Die Versorgung der Sjögren-Patienten mit Zahnimplantaten führt allerdings zu guten Ergebnissen (35).

Krankheitsmodifizierende Basistherapie

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

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

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

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

TABELLE 3

Therapieempfehlungen für systemische Manifestationen des primären Sjögren-Syndroms (modifiziert nach [30])

Indikation	Therapie (Evidenzgrad)
Parotisschwellung	– NSAID und kurzfristig orale Kortikosteroide (< 20 mg/d für maximal 1 Monat) (D) → Beachtung von Kontraindikationen – gegebenenfalls antibiotisch behandeln (D)
Arthritis	– Hydroxychloroquine (C) → cave: jährliche ophthalmologische Kontrollen – NSAID, kurzfristig Kortikosteroide oral/intraartikulär (C); → Beachtung von Kontraindikationen – second-line DMARD wie bei rheumatoider Arthritis (C), (insbesond. Methotrexat [D] → cave: Niereninsuffizienz)
interstitielle Pneumopathie	– Kortikosteroide, oral oder intravenös (C) → Beachtung von Kontraindikationen – Cyclophosphamid bei aktiver Alveolitis (C) → cave: hämorrhagische Zystitis, Panzytopenie, Fertilität – Pirfenidone, Nintedanib (C) → cave: Leberfunktionsstörungen
tubulo-interstitielle Nephritis	– Kalium- und Bicarbonat-Ausgleich (D) → 3 × 1–2 g/Tag
periphere Neuropathie	– Antidepressiva, Gabapentin (D) → cave: Sicca – Kortikosteroide, oral oder intravenös, IVIg (D) → Beachtung von Kontraindikationen
Kryoglobulinämie mit Organvaskulitis	– Methylprednisolon, Plasmapherese (C) → Beachtung von Kontraindikationen – Rituximab (C) → cave: Infusionsreaktion, Immunkomplexbildung, Infekte
B-Zell-Lymphom	– Therapieprotokolle entsprechend Subentität und Stadium

genaues Monitoring unter DMARD oder Immunsuppressiva gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (dgrh.de/therapieueberwachen.html)
Evidenzgrade gemäß Centre for Evidence-based Medicine in Oxford:
(A) basiert auf Meta-Analysen oder mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie;
(B) basiert auf mindestens einer gut angelegten experimentellen Studie;
(C) basiert auf mindestens einer gut angelegten deskriptiven Studie oder auf Fall-Kontroll-Studien;
(D) basiert auf Expertenmeinung;
DMARD, „disease-modifying antirheumatic drugs“;
IVIg, intravenöse Immunglobuline;
NSAID, „nonsteroidal anti-inflammatory drugs“

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

KERNAUSSAGEN

- Sicca-Symptome, die länger als 3 Monate anhalten, sollten nach Ausschluss von Medikamentennebenwirkungen beziehungsweise anderen Ursachen an ein Sjögren-Syndrom denken lassen.
- ANA-Titer > 1 : 160 mit feingranulärem ANA-Muster weisen auf mögliche Anti-Ro/SSA- beziehungsweise Anti-La/SSB-Antikörper hin.
- Anti-Ro/SSA-Antikörper und eine pathologische Lippenspeichelbiopsie haben gemäß den erneuerten Klassifikationskriterien die höchste diagnostische Spezifität für das Sjögren-Syndrom.
- Lebensqualität, Organmanifestationen und Lymphomrisiko stellen wichtige Aspekte in der interdisziplinären Behandlung und Verlaufsbeobachtung dar.
- Zur Behandlung der glandulären Manifestationen werden Immunsuppressiva/DMARDs entsprechend der betroffenen Organe eingesetzt, wobei die Wirksamkeit von Biologika nicht gesichert ist.

Interessenkonflikt

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

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

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

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

Manuskriptdaten

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

LITERATUR

1. Tomiak C, Dörner T: Sjögren's syndrome. Current aspects from a rheumatological point of view. *Z Rheumatol* 2006; 65: 505–17.
2. Qin B, Wang J, Yang Z, et al.: Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1983–9.
3. Westhoff G, Zink A: Epidemiology of primary Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol* 2010; 69: 41–9.
4. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, et al.: Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 137–56.
5. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, et al.: Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 1592–601.
6. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, et al.: Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf* 2014; 12: 1–31.
7. Villa A, Abati S: Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Aust Dent J* 2011; 56: 290–5.
8. Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, et al.: The differential diagnosis of dry eyes, dry mouth, and parotidomegaly: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 278–87.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Solans R, et al.: Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 321–31.
10. Nishishinya MB, Pereda CA, Munoz-Fernandez S, et al.: Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 17–26.
11. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al.: Lymphoid organisation in labial sali-

- vary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1363–8.
12. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S: Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 110–23.
13. Evans R, Zdebek A, Ciurtin C, Walsh SB: Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1541–8.
14. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al.: Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun* 2012; 39: 27–33.
15. Harms L, Hiepe F: Neurological manifestations in connective tissue disease. *Z Rheumatol* 2012; 71: 564–71.
16. Westhoff G, Dörner T, Zink A: Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjögren's syndrome: results from a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 262–9.
17. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA: The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 301–12.
18. Singh AG, Singh S, Matteson EL: Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 450–60.
19. Moutsopoulos HM: Sjögren's Syndrome: autoimmune epithelitis. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1994; 72: 162–5.
20. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al.: 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 35–45.
21. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Jousse-Joulin S: Clinical usefulness of salivary gland ultrasonography in Sjögren's syndrome: where are we now? *Rev Med Interne* 2016; 37: 186–94.
22. Nardi N, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, et al.: Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 341–6.
23. Pisetsky DS: Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg? *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 109.
24. Patel R, Shahane A: The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 247–55.
25. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G: Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2427–36.
26. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, et al.: Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One* 2013; 8: e59868.
27. Rose T, Szelinski F, Lisney A, et al.: SIGLEC1 is a biomarker of disease activity and indicates extraglandular manifestation in primary Sjögren's syndrome. *RMD Open* 2016; 2: e000292.
28. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, et al.: Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2021–30.
29. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al.: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015; 1: e000022.
30. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V: Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 456–71.
31. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al.: Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 287–96.
32. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, Rosenthal P, Baltatzis S, Foster CS: Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 25–32.
33. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R: Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD008934.
34. Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV: Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD009603.

35. Albrecht K, Callhoff J, Westhoff G, Dietrich T, Dörner T, Zink A: The prevalence of dental implants and related factors in patients with Sjögren syndrome: results from a cohort study. *J Rheumatol* 2016; 43: 1380–5.
36. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al.: Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's: use of biologics, management of fatigue and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016.
37. Gottenberg JE, Ravaut P, Puechal X, et al.: Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 249–58.
38. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al.: Reduction of fatigue in Sjögren's syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1541–4.
39. Bowman S, Everett C, Bombardieri M, et al.: Preliminary results of a double-blind randomised trial of rituximab anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3955–7.
40. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al.: Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1827–30.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Ana-Luisa Stefanski
 Charité Universitätsmedizin Berlin
 Rheumatologie und klinische Immunologie
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
 Ana-Luisa.Stefanski@charite.de

Zitierweise

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

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2017 oder über QR-Code

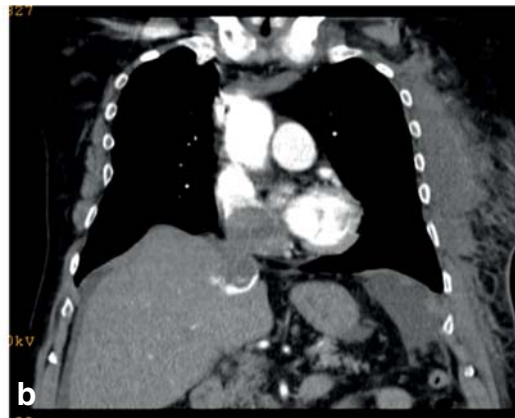
eGrafik:

www.aerzteblatt.de/17m0354 oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz aufgrund großer Tumormassen



Computertomographie des Herzens und Oberbauchs. Polypöser Tumoranteil (58 × 55 mm) im rechten Atrium. a) Der Tumor sitzt dem Boden des rechten Vorhofs auf, b) er erstreckt sich durch das Ostium der unteren Hohlvene und reicht in die Lebervenenmündungstien hinein.

Ein 70-jähriger Patient stellte sich stationär wegen unklarer Bauchbeschwerden und Unterschenkelödemen vor. Bei Nachweis eines Leberparenchymschadens mit deutlicher Aszitesbildung wurde eine Laparoskopie mit Leberbiopsie durchgeführt. Die Histologie erbrachte eine ausgedehnte subakute acinozentrale Parenchymnekrose, die als Folge einer Rechtsherzinsuffizienz interpretiert wurde. Die Transaminasen lagen nach Rekompensation im Normbereich (GOT 24,7 U/L [10,0–50,0], GPT 22,2 U/L [10,0–50,0]) bei leicht erhöhten Cholestaseparametern (AP 140,0 U/L [40–129], γGT 168 U/L [< 66]). Unter der Annahme von rezidivierenden Lungenembolien erfolgte eine Computertomographie des Thorax. Dort fiel eine circa 6 cm große Raumforderung im rechten Vorhof auf, welche sich nach kaudal bis in die Vena cava inferior und weiter in die Lebervenenmündungen erstreckte. Darüber hinaus zeigte sich eine über 3 cm große Läsion im Segment 8 des rechten Leberlappens. Es wurde der Tumor im rechten Atrium operativ entfernt. Die histologische Aufarbeitung ergab Anteile eines gut differenzierten primären hepatozellulären Karzinoms. Der Patient lehnte gegen ärztlichen Rat eine onkologische Weiterbetreuung ab und starb im weiteren Verlauf.

Sebastian Barth, Martina B. Hautmann, Abteilung Kardiologie, Herz- und Gefäßklinik Bad Neustadt a.d. Saale, sebastian.barth@kardiologie-bad-neustadt.de

Alexander Calderoni, Klinik für allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Diabetologie, Augusta Kliniken gGmbH, Bochum

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise: Barth S, Hautmann MB, Calderoni A: Decompensated right heart failure caused by large tumor masses. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 361. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0361

The English version of this article is available online: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial zu:

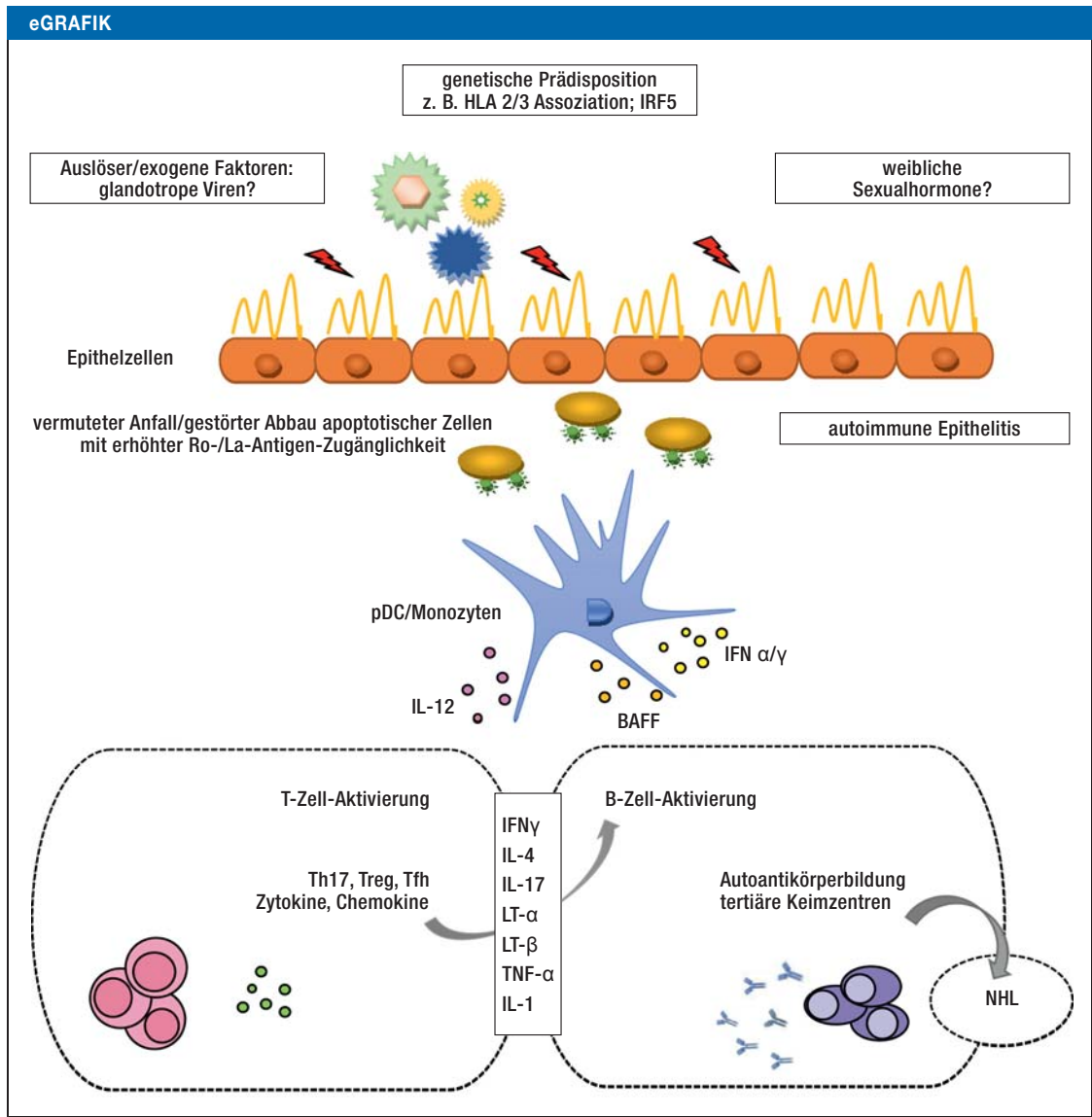
Diagnostik und Therapie des Sjögren-Syndroms

Ana-Luisa Stefanski, Christian Tomiak, Uwe Pleyer, Thomas Dietrich,
Gerd Rüdiger Burmester, Thomas Dörner

Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 354–61. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0354

eLITERATUR

- e1. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, et al.: Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 272–8.
- e2. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM: HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 281–7.
- e3. Reksten TR, Lessard CJ, Sivils KL: Genetics in Sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42: 435–47.
- e4. Hall JC, Baer AN, Shah AA, et al.: Molecular subsetting of interferon pathways in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2437–46.
- e5. Mavragani CP, Crow MK: Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010; 35: 225–31.
- e6. Hansen A, Dörner T: Sjögren syndrom. *Internist (Berl)* 2010; 51: 1267–79.
- e7. Seror R, Theander E, Brun JG, et al.: Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 859–66.



Schematische Darstellung zur Pathogenese des Sjögren-Syndroms (modifiziert nach [e6])

Eine genetische Prädisposition (e2, e3), exogene Triggerfaktoren (zum Beispiel glandotrope Viren) und gegebenenfalls hormonelle Veränderungen werden für die Initiierung und gegebenenfalls Unterhaltung der Immunpathogenese verantwortlich gemacht. Den Drüsenepithelzellen wird pathophysiologisch eine zentrale Rolle in der Ausbildung einer sogenannten „autoimmunen Epithelitis“ zugesprochen, insbesondere bei der Antigenpräsentation von Ro/SSA- und La/SSB-Proteinkomplexen, die an der Oberfläche apoptotischer Zellen nachweisbar sind (19). Sowohl das angeborene (zum Beispiel pDC/Monozyten) als auch das adaptive Immunsystem (T-/B-Zellen) sind an der Krankheitsentstehung und Perpetuierung der Immunantwort beteiligt (e5, e6). Über Aktivierung von verschiedenen CD4⁺-T-Helferzellen-Subsets, spielen B-Zellen eine wichtige Rolle in der Autoantikörperproduktion mit Bildung von ektope Keimzentrenähnliche Strukturen bis hin zur malignen Transformation zu NHL (11).

BAFF, „B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family“; HLA, „human leukocyte antigen“; IFN α/γ, Interferon α/γ; IL-1, -4, -12, -17, Interleukin 1, 4, 12, 17; IRF5, interferon regulatory factor 5; LT-α, Lymphotoxin α; LT-β, Lymphotoxin β; NHL, Non-Hodgkin-Lymphom; pDC, plasmazytoide dendritische Zellen; Tfh, „follicular T cells“; Th17, „T helper cells 17“; TNF-α, Tumornekrosefaktor α; Treg, „regulatory T cells“