

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin
Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Sjögren-Syndrom

Torsten Witte, Pier Luigi Meroni

1 Einführung

Henrik Sjögren beschrieb das Syndrom im Jahre 1933 als eine Kombination von Augen- und Mundtrockenheit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Das Sjögren-Syndrom ist eine häufige Autoimmunerkrankung (Prävalenz 0,5–2 %) und ist durch eine lymphozytäre Infiltration der Speichel- und Tränendrüsen, die zu Mund- und Augentrockenheit führen, charakterisiert. Das sekundäre Sjögren-Syndrom tritt bei anderen Kollagenosen oder der rheumatoiden Arthritis auf, während diese Erkrankungen beim primären Sjögren-Syndrom nicht vorliegen.

Die Differenzierung des Sjögren-Syndroms von anderen Ursachen der Mund- und Augentrockenheit ist schwierig. Eine Mund- und Augentrockenheit kann als Folge des Alterungsprozesses, von Infektionen (Hepatitis C, HIV), Sarkoidose, oder iatrogen auftreten (mehr als 200 Medikamente wie z. B. trizyklische Antidepressiva, oder Beta-Blocker reduzieren die Tränen- und Speichelproduktion) und betrifft bis zu 10 % der Bevölkerung [1]. Die Symptome des Sjögren-Syndroms sind in der Tab. 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Symptome des Sjögren-Syndroms.

Symptome der glandulären Manifestation	Symptome der extraglandulären Manifestation
Ständiger Durst	Arthritis
Gefühl der Augentrockenheit	Polyneuropathie
Rezidivierende Konjunktivitis	Palpable Purpura
Vermehrte Infekte der oberen Atemwege	Raynaud-Syndrom
Parotisschwellung	

2 Diagnostische Kriterien

Diagnostische Kriterien des Sjögren-Syndroms gibt es nicht. Zahlreiche Vorschläge für Klassifikationskriterien wurden unterbreitet, einschließlich der San Diego-,

Kopenhagen-, griechischen und japanischen Kriterien. 1993 wurden die vorläufigen Kriterien einer europäischen Studiengruppe, die aus Mitarbeitern von 26 Zentren in 12 Staaten gebildet wurde, erarbeitet [2]. Seitdem wurden diese Kriterien mehrfach überarbeitet. Schließlich wurden von Spezialisten aus Amerika und Europa neue Konsensuskriterien weiterentwickelt, die jetzt weitgehend akzeptiert werden [3].

Eine Erkrankung kann als Sjögren-Syndrom klassifiziert werden, wenn mindestens 4 der 6 Kriterien aus der Tabelle 2, darunter obligat Kriterium 4 oder 6, vorliegen.

Tabelle 2. Die Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms.

1. Okuläre Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Ständiges Augenbrennen über mindestens 3 Monate - Wiederkehrendes Fremdkörpergefühl - Tränenersatz wird mindestens 3 × täglich benutzt
2. Orale Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Tägliches Gefühl der Mundtrockenheit über mindestens 3 Monate - Rezidivierend oder persistierend geschwollene Speicheldrüsen bei Erwachsenen - häufiges Trinken, um das Schlucken trockener Speisen zu erleichtern
3. Okuläre Tests	<ul style="list-style-type: none"> - Schirmers 1-Test (ohne Anästhesie ausgeführt) mit (≤ 5 mm in 5 min) - Pathologisches Ergebnis der Vitalfärbung (van Bijsterveld Score höher als 4)
4. Pathologische Speicheldrüsenbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> - Fokale lymphozytische Sialadenitis mit einem Fokus-Score von mindestens 1 [6]
5. Orale Tests	<ul style="list-style-type: none"> - Pathologische Speicheldrüsen-Szintigraphie - Pathologische Parotis-Sialographie (diffuse Sialektasien ohne Obstruktion der großen Gänge) - Pathologische Sialometrie (unstimulierter Speichelfluss $\leq 1,5$ ml in 15 Min)
6. Autoantikörper	<ul style="list-style-type: none"> - Nachweis von SSA und/oder SSB-Antikörpern

3 Fachärztliche Diagnostik

Da das subjektive Klagen über vermeintliche Mund- und Augentrockenheit in der Bevölkerung häufig ist, muss die Tränen- und Speichelproduktion in der Abklärung des Sjögren-Syndroms grundsätzlich objektiv gemessen werden. Diverse Tests wurden dazu vorgeschlagen:

3.1 Tests zur Objektivierung einer Mundtrockenheit

Speicheldrüsen-Szintigraphie

Die Aufnahme und Sekretion von Natrium-Perthecnetat-Technetium Tc 99m korreliert mit der Speichelflussrate und ist ein guter Test um eine Dysfunktion der Speicheldrüsen zu bestimmen. In diesem Test wird ^{99m}Tc -Perthecnetat i. v. injiziert. 15 min später wird verdünnter Zitronensaft per os verabreicht, um die Drüsen zu stimulieren. Anschließend wird die Aufnahme und Aktivität in und das Auswaschen des Markers aus den Gll. parotidae und submandibulares aufgezeichnet.

Sialographie

Diffuse Sialektasien können nach Injektion von Kontrastmittel in die Speicheldrüsen festgestellt werden. Der Test ist nicht spezifisch für das Sjögren-Syndrom. Die Sialographie ist aber dennoch ähnlich sensitiv und spezifisch wie die Biopsie der Speicheldrüsen. Die diagnostische Wertigkeit der Parotis-Sialographie hängt sehr von der Erfahrung des Befunders ab. Mit der Sialographie können Obstruktionen von Speicheldrüsengängen als Differenzialdiagnose des Sjögren-Syndroms ausgeschlossen werden.

Sialometrie

Bei diesem Test müssen die Patienten erst den Speichel in der Mundhöhle herunter schlucken. Danach werden zwei Baumwoll-Tupfer nahe dem Gingivarand am Mundboden platziert und nach 15 min wieder entfernt. Die Tupfer werden vor- und nachher gewogen. Dabei entspricht 1 g Gewichtszunahme einer Speichelmenge von 1 ml. Eine Speichelproduktion von $\leq 1,5$ ml in 15 min wird als reduziert angesehen. Die Sialometrie ist preisgünstig und eine gute Methode, um das Ausmaß der Reduktion des Speichelflusses festzustellen. Sie hilft nicht in der Abtrennung des Sjögren-Syndroms von anderen Ursachen der Mundtrockenheit.

Saxon-Test

Dieser Test ist eine stimulierte Variante der Sialometrie. Eine sterile 10 × 10 cm Gaze(Mull)-Kompressen wird zweimal im 90°-Winkel (auf eine Größe von am Ende 5 × 5 cm) gefaltet und in ein steriles Plastikgefäß gelegt, so dass die trockene

Kompresse und das Gefäß gewogen werden können. Der Patient muss anschließend den Speichel im Mund herunterschlucken, die Kompresse in den Mund nehmen und darauf 2 Minuten kauen. Anschließend legt der Patient die jetzt mit Speichel durchtränkte Kompresse in das Plastikgefäß zurück, das wiederum gewogen wird. Die Gewichts Differenz entspricht der in 2 Minuten produzierten Speichelmenge (Norm ab 3,5 g/2 min).

3.2 Tests zur Objektivierung einer Augentrockenheit

Schirmers I-Test

Beim Schirmer I-Test wird ein im unteren Teil eingeknickter Streifen von Whatman Nr. 41-Filterpapier im äußeren Drittel der Unterlider beider Augen für 5 min eingelegt. Der Streifen wird anschließend entfernt und die Eindringtiefe der Tränenflüssigkeit in das Filterpapier ab dem Knickpunkt an der Lidfalte gemessen. Normal sollte die Eindringtiefe bei mehr als 5 mm in den 5 min liegen. Der Test ist nicht spezifisch für das Sjögren-Syndrom.

Bengalrosa-Färbung

Bengalrosa ist ein Anilinfarbstoff, der devitalisierte Zellen anfärbt. Nach der Bengalrosa-Färbung erfolgt eine Spaltlampenuntersuchung, um eine pathologische Aufnahme des Farbstoffs in der Cornea zu erfassen. In jedem Auge wird die Aufnahme vom Untersucher semiquantitativ auf einer Skala von 0–9 bewertet. Ein Score (van Bijsterveld Score) von mehr als 4 wird als pathologisch angesehen. Auch dieser Test ist nicht spezifisch für das Sjögren-Syndrom.

3.3 Speicheldrüsenbiopsie

Kleine Speicheldrüsen können nach Inzision aus der Innenseite der Unterlippe entfernt werden. Das Ausmaß der lymphozytären Infiltration in den Drüsen kann anschließend histologisch ausgewertet werden. Mindestens 4 Lobuli der Speicheldrüsen sollten für die Untersuchung auswertbar sein. Fokale lymphozytäre Aggregate sind ein Hinweis für ein Sjögren-Syndrom. Ein Fokus ist definiert als ein Aggregat von mindestens 50 Lymphozyten. Mindestens 1 Fokus pro 4 mm² Gesichtsfeld des Mikroskops gilt als pathologisch.

Eine Biopsie ist nicht immer notwendig, z. B. wenn bereits typische Autoantikörper gegen SSA/SSB nachgewiesen wurden. In Zweifelsfällen, oder wenn die sichere Diagnose gestellt werden soll und zu einer therapeutischen Konsequenz führt, ist die Biopsie aber hilfreich.

4 Anforderungen an den Hausarzt

Wegen des breiten Spektrums an klinischen Manifestationen können diverse Symptome die Erstmanifestation eines Sjögren-Syndroms sein. An die Diagnose sollte vor allem bei objektiver Mund- und Augentrockenheit, Polyarthritiden/Polyarthralgie und Polyneuropathie, aber auch bei Pleuritis/Perikarditis gedacht werden. Das subjektive Klagen über vermeintliche, nicht objektivierbare Mund- und Augentrockenheit ist dagegen unspezifisch.

Wenn ein Sjögren-Syndrom vermutet wird, sollte der Patient zur weiteren Diagnostik an einen Spezialisten überwiesen werden, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen, Organmanifestationen zu klären und die Therapie einzuleiten.

Nach Sicherung der Diagnose, in der Regel durch einen Rheumatologen, liegt die Aufgabe des Hausarztes darin, Schübe des Sjögren-Syndroms (z. B. mit Fieber, kutaner Vaskulitis, Perikard- und Pleuraerguss, Arthritis) und Nebenwirkungen der Therapie wie z. B. Infektionen, Zytopenien, renale und hepatische Toxizität rechtzeitig zu erkennen.

Patienten mit Sjögren-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko, an einem Lymphom zu erkranken. In einer europäischen Studie waren 4,3 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom von dieser Komplikation betroffen. Kryoglobuline und ein Komplementverbrauch (niedrige Werte für C3, C4, CH50) sind ungünstige Prognoseparameter. Bei Patienten mit solchen Auffälligkeiten im Labor sollte beim Auftreten von Fieber, Lymphadenopathie, Anämie oder Gewichtsverlust eine hämatologische Abklärung veranlasst werden.

5 Verlauf

Prognose

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronische Erkrankung mit Schüben und Remissionen. Einige Patienten haben chronische Manifestationen und andere bleiben über lange Zeiträume asymptomatisch.

Die Langzeit-Prognose der Patienten mit Sjögren-Syndrom ist sehr gut, sofern nicht Lymphome oder schwere Organmanifestationen auftreten.

Verlaufsuntersuchungen

Bei den Verlaufsuntersuchungen, in der Regel im Abstand von 3–6 Monaten, sollte auf neue und die Exazerbation bekannter Komplikationen geachtet werden. Schwere Komplikationen wie Vaskulitis mit palpabler Purpura, Niereninsuffizienz oder Myositis treten meist erstmals in den ersten 5 Jahren der Erkrankung auf, während ein Lymphom jederzeit auftreten kann.

Routinemäßige Blut- und Urin-Untersuchungen sollten alle 3–6 Monate erfolgen, zusammen mit der Bestimmung von BKS, CRP, C3, C4 und CH50, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren.

6 Therapie

Die Behandlung der Mund- und Augentrockenheit ist vorwiegend symptomatisch [4]. Zur Behandlung der trockenen Augen sollten Tränenersatzstoffe verordnet werden. Wenn künstliche Tränen mindestens viermal täglich angewendet werden, sollten die Patienten Präparate ohne Konservierungsstoffe nehmen, um eine Reizung der Augen zu vermeiden. Bei sehr schweren Fällen können temporäre Plugs in die Tränenkanäle eingesetzt werden, um den Abfluss der wenigen Tränenflüssigkeit zu verhindern. Die Patienten sollten Räume mit trockener Luft meiden, nicht für längere Zeit an einem Computer arbeiten (das starre Blicken auf den Bildschirm reduziert die Frequenz des Wimpernschlags) und möglichst Medikamente meiden, die zu einer zusätzlichen Reduktion der Tränen- und Speichelproduktion führen. Zur Behandlung der Mundtrockenheit sollten die Patienten viel trinken und daher ständig Flüssigkeit mit sich führen. Das Kauen von zuckerfreien Zitronendrops oder Kaugummis stimuliert die Speichelproduktion. Die Patienten sollten häufig einen Zahnarzt aufsuchen und sich sorgfältig die Zähne putzen. Zur Behandlung der trockenen Haut können Hautcremes oder Lotionen helfen. Patientinnen können befeuchtende Vaginal-Cremes, postmenopausale Frauen östrogenhaltige Vaginal-Cremes, benutzen.

Pilocarpin stimuliert die Tränen- und Speicheldrüsen, führt bei vielen Patienten aber zu Nebenwirkungen wie verstärktem Schwitzen, Diarrhoe oder Tachykardie. Ob Hydroxychloroquin die Entzündung in den Drüsen und die Tränen- und Speichelproduktion verbessert, ist umstritten. Nach unseren eigenen Erfahrungen ist die Behandlung in der frühen Erkrankungsphase, in der die Drüsen noch nicht weitgehend zerstört sind, durchaus wirksam.

Hydroxychloroquin und nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente (engl. non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) sind zur Behandlung von Arthralgien und Arthritis indiziert.

Bei Beteiligung innerer Organe (z. B. Myositis, Polyneuropathie, Serositis, Vasculitis, Glomerulonephritis) sind neben einer initialen Behandlung mit Glukokortikosteroiden Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphamid oder Mykophenolat Mofetil indiziert, helfen aber nicht gegen die Mund- und Augentrockenheit.

In einer kürzlichen Placebo-kontrollierten Studie verbesserte die B-Zell-Depletion mit Rituximab sowohl die Drüsenfunktion als auch extraglanduläre Manifestationen des Sjögren-Syndroms [5].

7 Diagnostische Tests

Indirekte Immunfluoreszenztests werden beim Nachweis der ANA bevorzugt. Sie werden derzeit mit Hilfe von HEp2-Zellen durchgeführt.

ANA liegen bei über 80 % der SLE-Patienten vor, aber treten auch bei anderen Autoimmunerkrankungen und sogar bei Gesunden auf. Die ANA sind bei 50–75 % der Patienten gegen SSA (Ro) gerichtet, bei ca. 30–50 % zusätzlich gegen SSB (La). Beide Antikörper sind nicht spezifisch für das Sjögren-Syndrom und werden z. B. auch beim SLE nachgewiesen.

Rheumafaktoren sind ebenfalls beim Sjögren-Syndrom ähnlich häufig wie SSA-Antikörper, sind aber noch unspezifischer.

Bei Patienten mit vaskulitischer Purpura, akralen Nekrosen oder Polyneuropathie sollten Kryoglobuline bestimmt werden. Das Sjögren-Syndrom ist bei ca. 1/3 der Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis assoziiert. Bei dem Verdacht auf eine Hypothyreose sollte daher das TSH bestimmt werden. Eine Serum-Elektrophorese hilft bei der Diagnostik monoklonaler Gammopathien.

Literatur

- [1] Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1359–63.
- [2] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340–7.
- [3] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–8.
- [4] Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 252–61.
- [5] Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 960–8.
- [6] Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis Sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 869–77.