

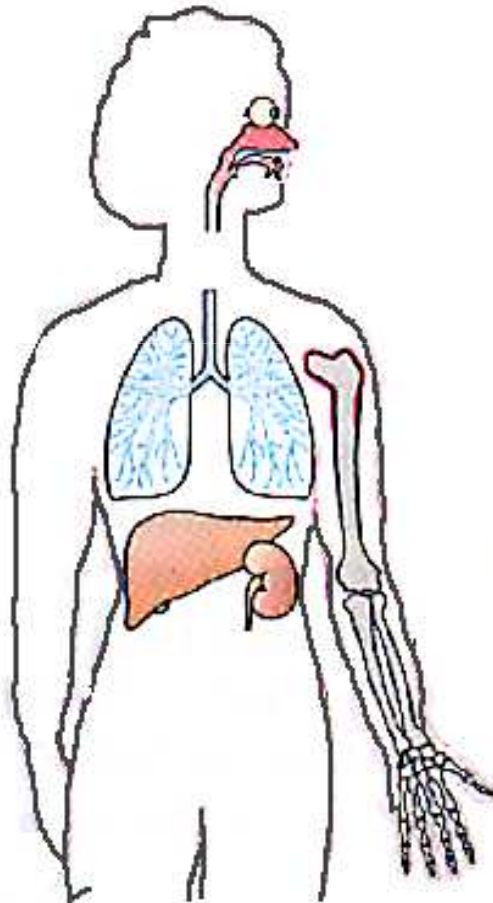
# **Erfahrungen zu neuen Medikamenten und Verfahren bei Sjögren-Syndrom**

---

**Dr. med. Eugen Feist  
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin**

# Systemische Manifestationen des Sjögren-Syndroms

---



- Nicht-erosive Arthritis
- Interstitielle Pneumonie
- Leberbeteiligung
- Interstitielle Nephritis
- Beteiligung des Nervensystems
- **Non-Hodgkin Lymphome**

# Biologika

---

## Wirkung:

- **Neutralisation von Botenstoffen der Entzündung (Antizytokine)**
  - **Hemmung von Entzündungszellen (Zelldepletion)**

## Biologische Medikamente sind:

- (1) **hochspezifisch wirksam**
- (2) **meist große Eiweißmoleküle**



# Verfügbare Biologika

---

- **Infliximab**
- **Etanercept**
- **Adalimumab**

➤ ***TNF-alpha  
Blocker***

- **Rituximab**
- **Abatacept**

➤ ***Zellgerichtete  
Therapien***

- **Tocilizumab**
- **Certolizumab**
- **Golimumab**

➤ ***Zytokinblocker vor  
Zulassung***

# TNF-Blocker bei Sjögren-Syndrom?

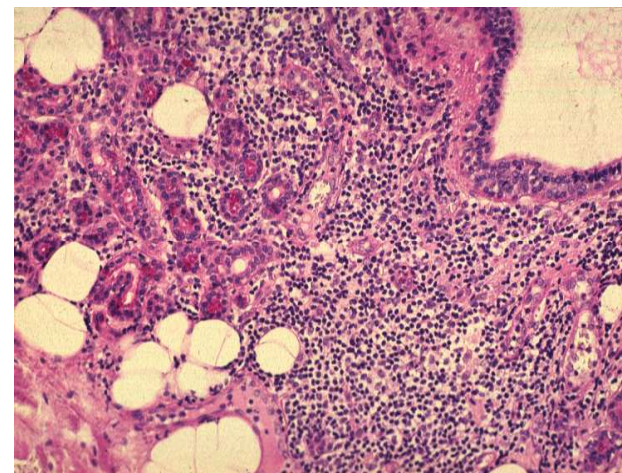
---

- nur eine Studie mit **Infliximab** zeigte einen guten Effekt bei 16 Patienten, Therapie war sicher und gut verträglich
- vier Folgestudien mit **Etanercept** und **Infliximab** in größeren Patientenkollektiven erbrachten jedoch keinen Unterschied zu Placebo
- Beobachtet wurde sogar ein Anstieg von BAFF und TNF-alpha!

(Steinfeld et al. A&R, 2001 und 2002; Sankar et al. A&R, 2004; Mariette et al. A&R, 2004; Mavragani et al. 684, ACR 2006; Feist et al ZfR 2007; Moutsopoulos et al 2008)

# Beteiligung von B-Zellen an der Gewebsentzündung bei Sjögren-Syndrom

---



# NHL-Risiko bei rheumatischen Erkrankungen

---

## Krankheitsbild

- **Sjögren-Syndrom**
- Systemischer Lupus
- Rheumatoide Arthritis

## Risiko

**hoch**

moderat

gering erhöht

(Metaanalysen 1974-2005, Zintzaras et al., Arch Inter Med 2005; Theander et al., Ann Rheum Dis 2005)

# B-Zell-gerichtete Therapie mit Rituximab: Anti-CD20

---

- gentechnisch hergestellter chimärer CD20-Antikörper
- konstante humane Region (IgG1-Schwer- und  $\kappa$ -Leichtkette)
- variable Maus-Region (Schwer- und Leichtkette des murinen Antikörperfragmentes IDEC-2B8)



# Wirkmechanismen von Rituximab

---

- Antikörper vermittelte Lyse von B-Zellen (ADCC)
- Komplement vermittelte Lyse von B-Zellen (CDC)
- Apoptose von B-Zellen

# Einsatz von Rituximab beim Sjögren-Syndrom

---

- Wirksam bei B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen
- Indiziert bei schwerer Augenbeteiligung, Vaskulitis und Organbeteiligung
- Regeneration von Drüsengewebe beobachtet
- Risiko einer Infusionsreaktion, Serumkrankheit und Infektionserkrankungen

(Pijpe et al. A&R, 2005; Gottenberg et al. u. Voulgarelis et al., Ann Rheum Dis, 2005; Ahmadi-Simab Ann Rheum Dis, 2005; Ramos-Casals et al. Lupus, 2004; Meijer et al., ACR 526, 2006)

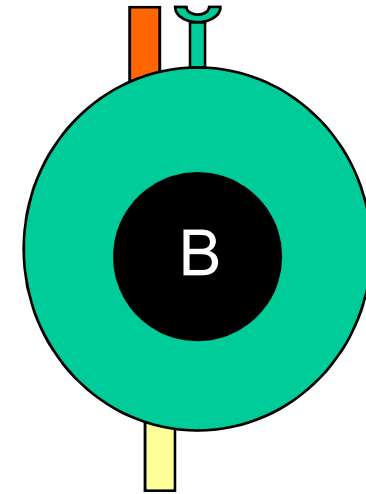
# Anti-CD22 (Epratuzumab)

---

- Bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen
- Erste Studien zeigten gute Ergebnisse
- Besserung von Müdigkeit, Speichel- und Tränensekretion
- Infusionsreaktion trat bei einem Patienten auf

(Steinfeld et al., ACR 2005)

CD22 Adhäsionsmolekül und Inhibitor BCR-Signalleitung auf reifen B-Zellen



CD20 B-Zellaktivierung, Kostimulation und Differenzierung auf B-Zellen

# Klinische Studien bei Sjögren-Syndrom

---

<b>B-Zell-Therapie</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Wirksamkeit</b>
Rituximab	11 extragland. Manifestation 5 Lymphom	Besserung extraglandulärer Symptome und Lymphom
Rituximab	8 frühe Manifestation 7 Lymphom	Besserung extraglandulärer Symptome und Lymphom
Rituximab	4 extragland. Manifestation 2 Lymphom	Besserung extraglandulärer Symptome und Lymphom
Epratuzumab	16	Besserung klinischer Aktivität

# Interessante Alternative

---

- Interferon-alpha 3x wö. 3 MIU wirksam bei Patienten mit peripherer Neuropathie (n=3) und Abfall Anti-Ro und Anti-La Ak
- Interferon-alpha (low-dose 150 IU oral) über 24 Wo. bei 497 Patienten führte zu Besserung von Speichelproduktion und Sicca-Beschwerden

(Yamada et al. JNNP, 2005;  
Cummins et al. A&R 2003)

# Therapie des Sjögren-Syndroms

---

**Rituximab**

bei Lymphom und schwerer Organbeteiligung

**Immunsuppressivum  
(z.B. Azathioprin)**

bei Beteiligung innerer Organe und des ZNS  
(Abgrenzung zu SLE!)

**Basistherapeutikum  
(z.B. Anti-Malariamittel)**

bei Arthritis  
(Abgrenzung zur RA!)

**Glukokortikoide und  
Nicht-steroidale Antirheumatika**

bei Sialadenitis sowie Arthralgien/Myalgien

**Symptomatische Therapie**

bei Sicca-Beschwerden

# Vor einer Biologika-Therapie

---

- Prüfung der Indikation, Abwägung Nutzen/Risiko
- Ausschluss von relevanten Begleiterkrankungen
- Dokumentation und Patientenaufklärung
- Optimale Begleitmedikation

## **Rituximab**

- Wiederkehrende Infektionen/ Impfstatus
- Routinelabor und Immunglobulinspiegel
- Ausschluss einer Hepatitis B

# Erhöhtes Infektionsrisikos unter Biologikatherapie

---

- regelmäßige Abfrage und Dokumentation von Infektionserkrankungen
- Frühzeitige und konsequente Gabe von Antibiotika und Virostatika
- Screening auf Tbc, Hepatitis B u.C
- Ausschluss von Immundefekten
- Aufklärung über Reiserisiken
- Impfungen



# Impfungen in der Rheumatologie

---

## Generell:

- Tetanus (10a)
- Diphtherie (10a)
- Pneumokokken (6a)
- Grippe (1a)

## Fakultativ:

- Hepatitis B
- Hepatitis A
- Pertussis (10a)

**→ mindestens 4 Wochen vor RTX!**

# Zusammenfassung

---

- **Therapie des Sjögren-Syndroms orientiert sich am Schweregrad der Organmanifestation**
- **Risiken und Nutzen von Biologikatherapien z.B. mit Rituximab müssen berücksichtigt werden**
- **Klinische Studien zur Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten sind sinnvoll**

**Neue Therapien geben Anlass zur Hoffnung für Verbesserungen von Therapie und Prognose!**