

**Heilung für das Sjögren-Syndrom
in Sicht ?
Neues aus dem Bereich Therapie**

Prof.Dr.Klaus Krüger

Grundsätzliche Therapie-Prinzipien:

- 1)Es gibt keine einzelne Therapie, die sämtliche Manifestationen in gleicher Weise gut behandel**
- 2)In der Regel setzt sich deshalb die Therapie aus verschiedenen Massnahmen zusammen.**
- 3)Es werden beim einzelnen Patienten die jeweils vorhandenen Manifestationen behandelt**

a. Allgemeine Maßnahmen

- I. Optimale Behandlung der Grunderkrankung bei sekundärem Sjögren-Syndrom**
- II. Unspezifische Allgemeinmaßnahmen (z.B. Vermeidung äußerer Noxen wie Zigarettenrauch, Prävention von Infektionen und oralen Komplikationen, intensive Mundpflege)**
- III. Lokale Substitution /Stimulation (künstliche Tränen- und Speichelflüssigkeit u.ä.), Luftbefeuchtung**
- IV. Vermeidung von Medikamenten, die Trockenheit begünstigen**
- V. Kauhilfen (z.B. zuckerfreier Kaugummi)**
- VI. Erfahrungsaustausch mit anderen Sjögren-Patienten**

Beispiele für Ersatzstoffe (Augen)

- Hypromellose (Artelac, Isoptofluid, Sic-Ophtal)
- Polyvidon (Arufil, Lactophal, Oculotect, Protagent, Vidisept)
- Polyvinylalkohol (Lacrima, Liquifilm)
- Hydroxyäthylcellulose/ --> (Lacrigel)
Methylhydropropylcellulose
- Carbomer-Gel (Liposic, Siccapos, Vidisic)
und Kombinationspräparate

dazu medikamentöse Drüsenstimulation

Orales Pilocarpin (Salagen), Cevimeline (Exovac)

Beispiele für orale Lokaltherapeutika

- **Saliva Medac®**
 - Wasser + verschiedene „natürliche“ Bestandteile
- **Saseem®**
 - Dexapanthenol, Mineralstoffe, Fluorid u.a.
- **Glandosane®**
 - Carmellose und Mineralstoffe
- **Biotene®**
 - Gemisch aus Natrium-Monofluorophosphat und Enzymen
als Zahnpasta, Kaugummi, Mundwasser, Gel verfügbar.

Generell: Wirksamkeit begrenzt ! Bei Dauereinsatz kostenintensiv !

b. Etablierte Medikamente

I. Symptomatika

<i>Substanz</i>	<i>Indikationen</i>
a) NSAID	Arthralgien, Myalgien Lymphadenopathie
b) Corticosteroide niedrig-dosiert	Akute Parotitis, Symptome wie oben
c) Orales Pilocarpin	Stimulation von Speichel- / und Tränendrüsen

II. Krankheits-Modulation

d) Antimalariamittel	Arthritis, minor symptoms unkontrolliert durch a/b
e) Immunosuppression höher dosierte GC	Vaskulitis, Organ- manifestationen

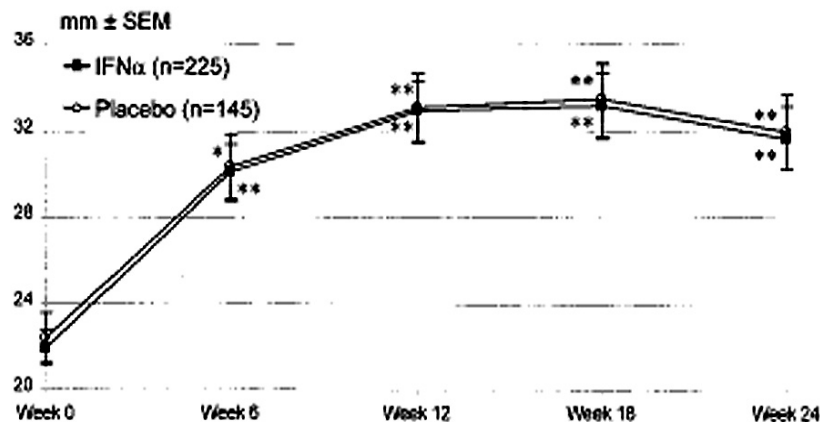
Enttäuschte Hoffnungen...

1) Interferon-alpha-Lozenges

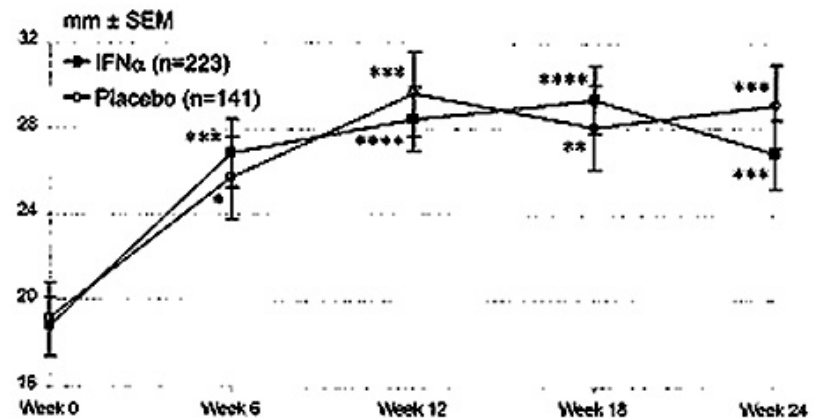
- Gute Wirkung als Virostatikum (Hepatitis, HIV usw.)
- Sehr erfolgsversprechend bei SjS in offener Studie!



- **In zwei placebo-kontrollierten Studien nahezu unwirksam !**



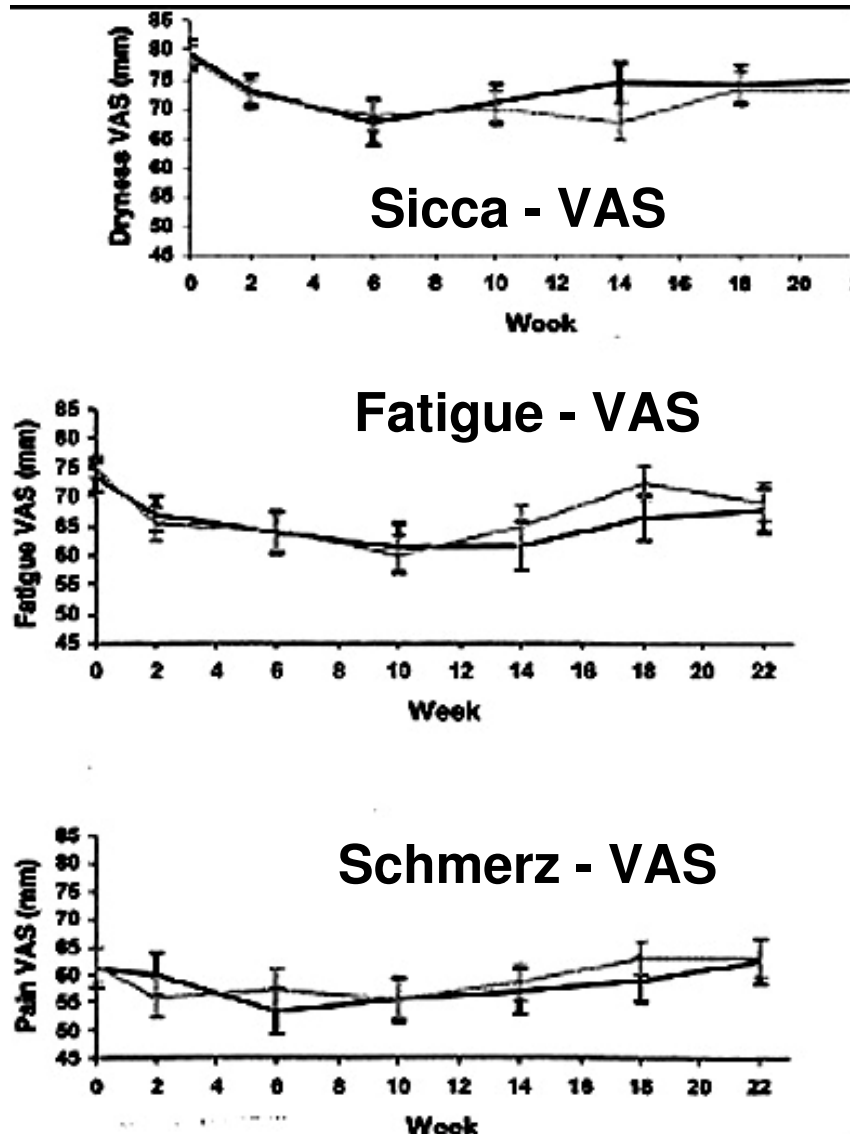
Mundtrockenheit (VAS)



Schlucken trockener Speisen (VAS)

Enttäuschte Hoffnungen...

2) TNF-alpha-Blocker (Infliximab)



◦ Sehr erfolgsversprechend bei SjS in Fallberichten!



◦ In placebo-kontrollierter Studie keine Wirksamkeit!

Erfolgsversprechend: Hemmung der B-Lymphozyten

- **B-Lymphozyten zeigen beim SjS Überaktivität (u.a. Infiltration der Drüsen, Produktion von Auto-AK wie Rheumafaktor, SS-A, SS-B)**
- **Erste erfolgsversprechende Pilotstudien mit B-Zell-hemmenden Biologika**
 - **Rituximab**
 - **Epratuzumab (anti-CD 22, „Downregulation“ des B-Zell-Rezeptors)**

Pilotstudie 1: Guter Effekt von Rituximab auf die Systemmanifestationen des Sjös

(Seror R et al., Ann Rheum Dis 2007; 66: 351 - 357)

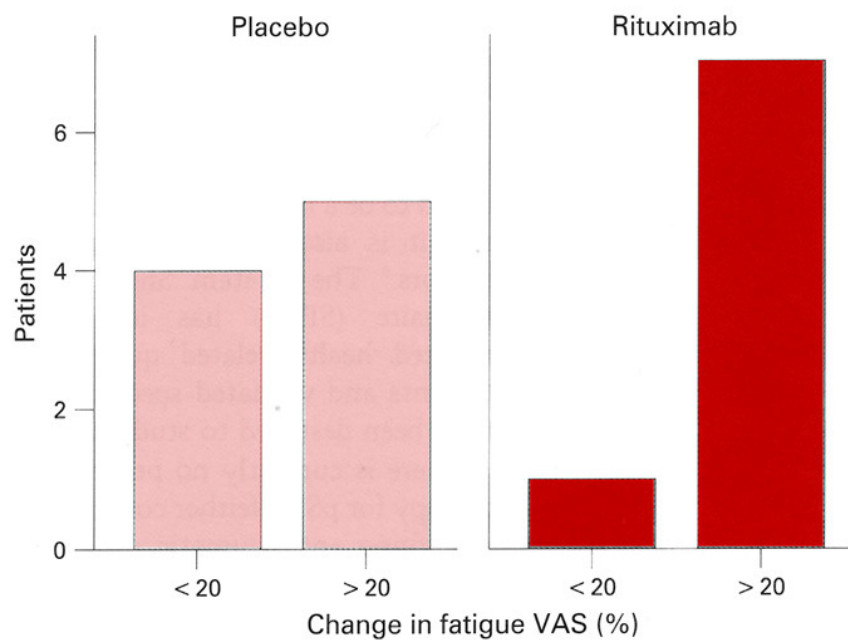
Retrospektive Auswertung der Behandlung von 16 Patienten mit Sjögren-Syndrom über mehrere Zyklen (Ø Follow-up 14.5 Mon.)

- **13/16 Pat. Responder bezügl. systemischer Krankheitsmanifestationen**
- **Bei 11/16 Patienten konnte der Corticoid-Verbrauch deutlich reduziert werden**
- **Bei allen Patienten Rückgang der serologischen Aktivität (RF 124 IU -> 7.5 IU, p 0.004 , ANA, Gamma-Globulin 10.8 mg/dl -> 7.7 mg/dl, p 0.003)**
- **Sicca-Symptomatik eher gering ansprechend**

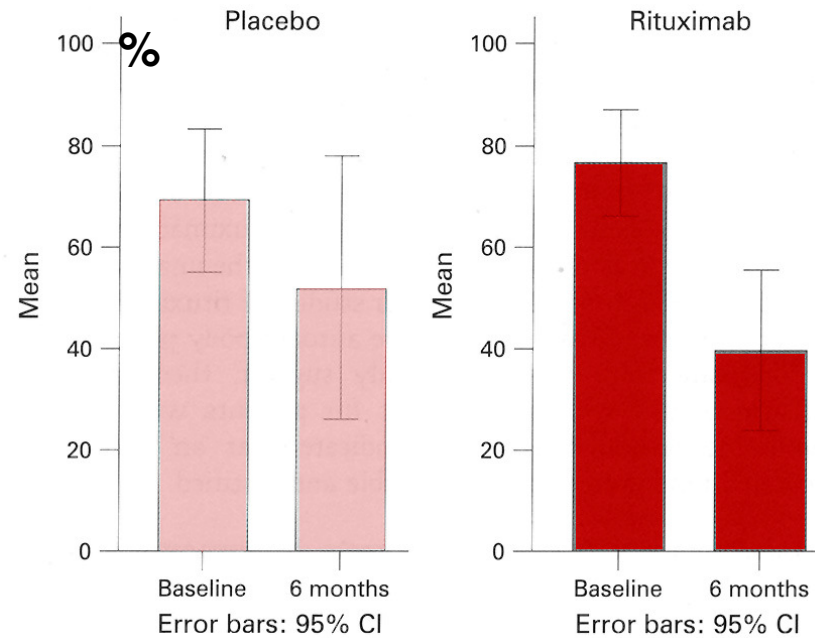
Fatigue bei Sjögren - Wirkung von Rituximab

Dass S. et al., Ann Rheum Dis 11/2008, 67: 1541-1544

Placebo-kontrollierter Einsatz von RTX bei 17 Pat., prim.Endpunkt Anzahl der Patienten mit > 20 % Besserung der Fatigue-VAS: RTX-Dosierung 1000 mg an Tag 0 / 14 – kein Einfluss auf die Sicca-Symptomatik.



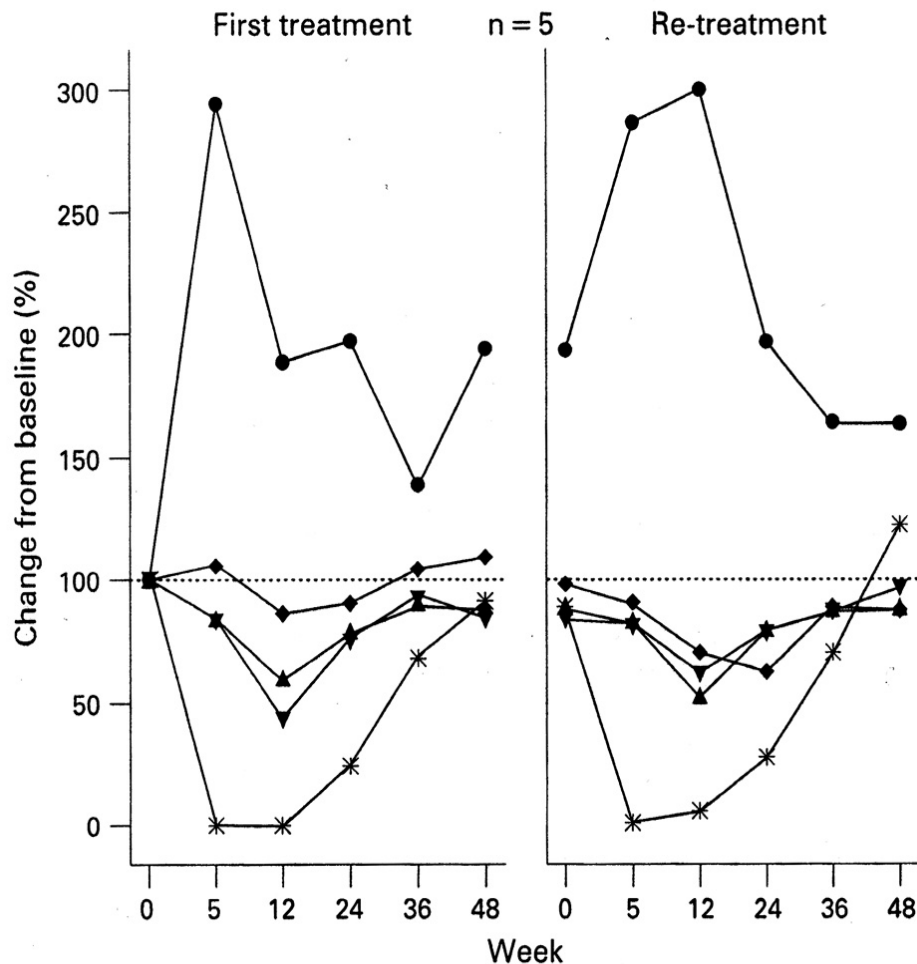
Anzahl Pat. mit > 20% Besserung



VAS-Änderung Placebo vs. RTX

Pilotstudie 3: Offene Langzeitbehandlung mit zwei Zyklen bei 7 Patienten

(Meijer JM et al., Ann Rheum Dis 2009; 68: 284 – 285)

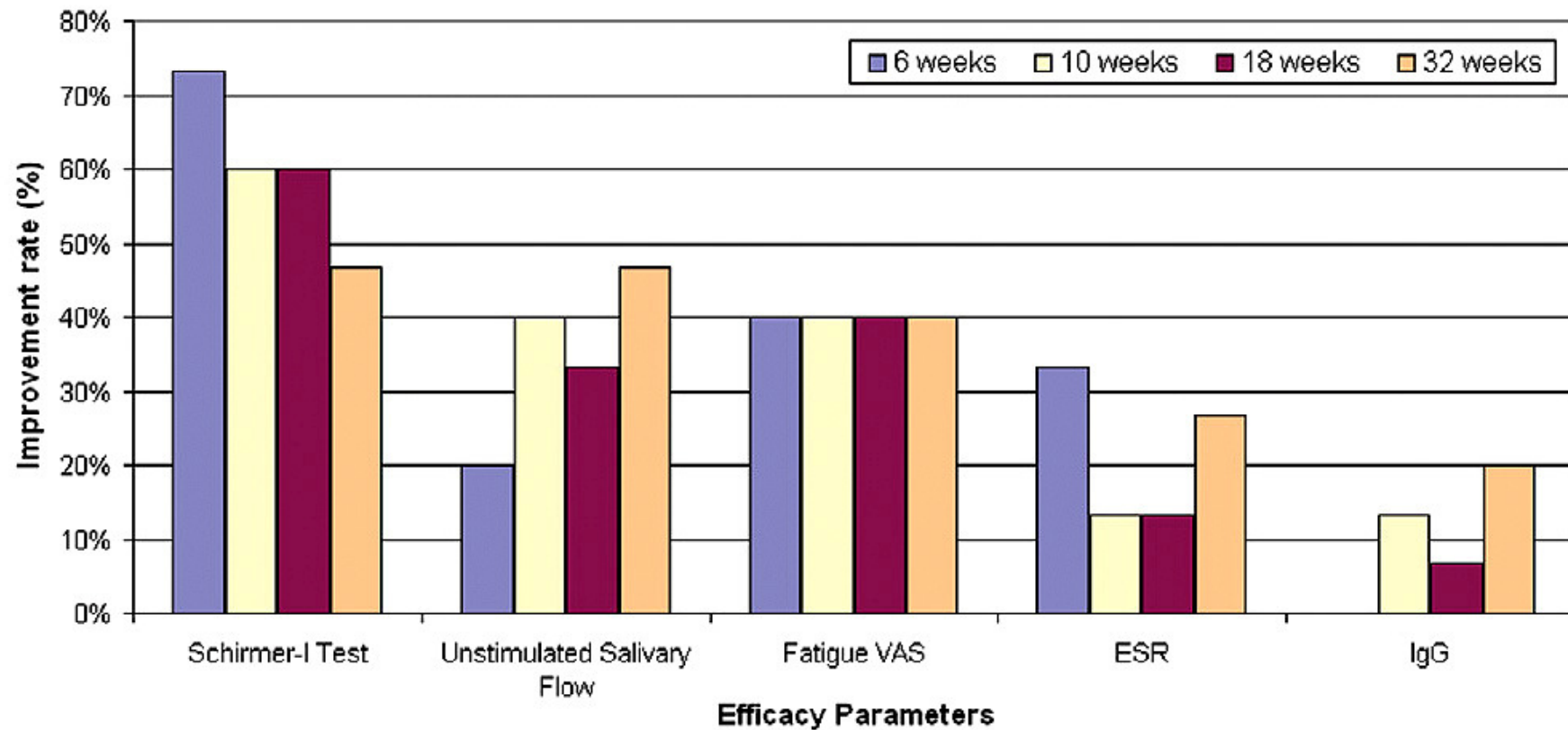


**Zwei Zyklen mit jeweils 48
Wochen Verlaufsbeobacht.,
Parameter:**

- Stimulierter Speichelfluß
- IgM-RF
- VAS Sicca,
- Fatigue-Score
- B-Zellzahl.

Epratuzumab-Pilotstudie

- Offene Studie mit 16 Patienten – zweiwöchentliche Infusionen insgesamt viermal – 6 Monate Studiendauer.



Beispiel Epratuzumab – der lange Weg zu einer wirksamen und zugelassenen Therapie

- **Welche Patienten sollten behandelt werden ?**
- **Welche Parameter sollten optimalerweise gemessen werden ?**
- **Wie sieht die optimale Dosierung aus ?**
- **Placebo-kontrollierte Studie fehlt (Gefahr der ungünstigen Kosten-Nutzen-Relation !)**

Die Off-Label-Problematik

- **Off Label: Einsatz von Medikamenten außerhalb der Indikationen, für die sie zugelassen sind.**
- **Bei Off Label-Verwendung kann der Arzt in Regress genommen werden, d.h. er muß das verordnete Medikament selbst bezahlen.**
- **Bei Off-Label-Verwendung von kostenintensiven Medikamenten (z.B. Biologika) ist ein Regress sicher!**
- **Für kostenintensive Medikamente gibt es bisher keinerlei Zulassungen beim Sjögren-Syndrom (vermutlich wird dies auch so bleiben).**

Erkrankungen ohne „Label“-Therapie

(Beispiele – Corticoide und Azathioprin ausgenommen)

Polymyalgia rheumatica

Adultes Still-Syndrom

Arteriitis temporalis

Purpura Schönlein-Henoch

Churg-Strauss-Syndrom

Polychondritis

SAPHO-Syndrom

Sjögren-Syndrom

Mikroskopische Polyangiitis

Periodische Fiebersyndrome

Sarkoidose

Amerikanische Patienten-Organisation (SSF) gründet Konsortium

Ziele:

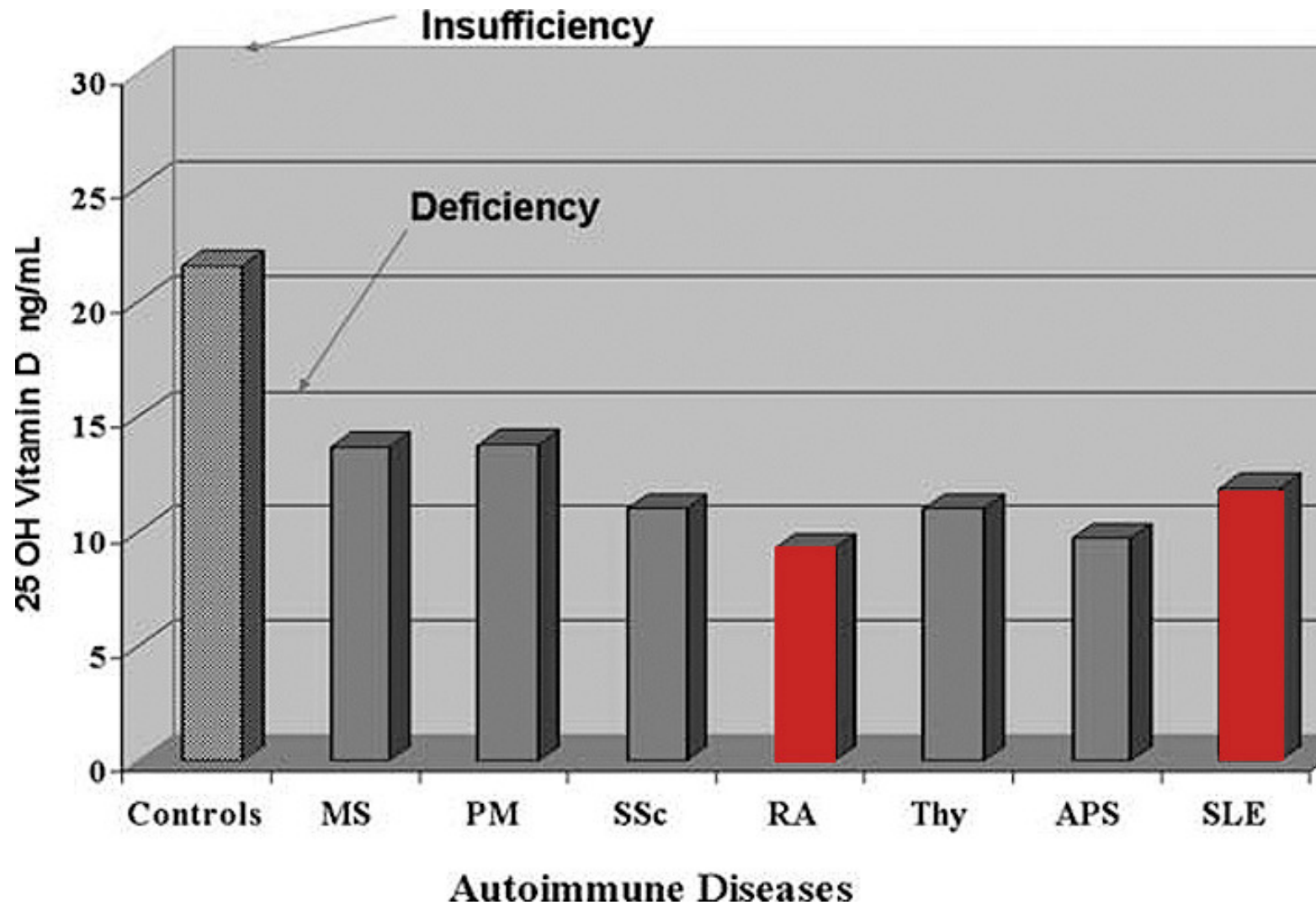
- 1. Steigerung der Verfügbarkeit von Medikamenten, die beim Sjögren-Syndrom hilfreich sind**
- 2. Förderung der Durchführung von klinischen Studien bei SjS**
- 3. Förderung der Entwicklung von Outcome-Parametern**
- 4. Aufbau von Partnerschaften mit der Industrie**
- 5. Engagement in Verhandlungen mit der FDA, um die Zulassung neuer wirksamer Medikamente zu fördern**

Möglicher Weg:

- **Zusammenschluß von Patientengruppierungen mit selteneren Erkrankungen, um politischen Einfluss zu gewinnen (Sjögren, Sklerodermie, SLE etc.)**
- **Gezielte Einbindung der Medien**

Was ist sonst noch wichtig ?

Vitamin D-Mangel beachten !



Warum ist Vitamin D-Mangel für SjS-Patienten wichtig ?

- Im Winterhalbjahr relevantes Defizit bei ca. 30 % der Patienten – substitutionsbedürftig !
- Defizit assoziiert mit:
 - höherer Krankheitsaktivität
 - höherem Schmerzpotenzial
 - erhöhtem Osteoporose-Risiko
 - erhöhtem kardiovaskulären Risiko

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beachten !

*CV-Risiko von RA und SLE im Vergleich zur
Normalbevölkerung (RR = relatives Risiko):*

SLE (1):

Kardiovaskuläres Ereignis 2.25

Schlaganfall 2.29

RA (2):

Kardiovaskuläres Ereignis 2.16

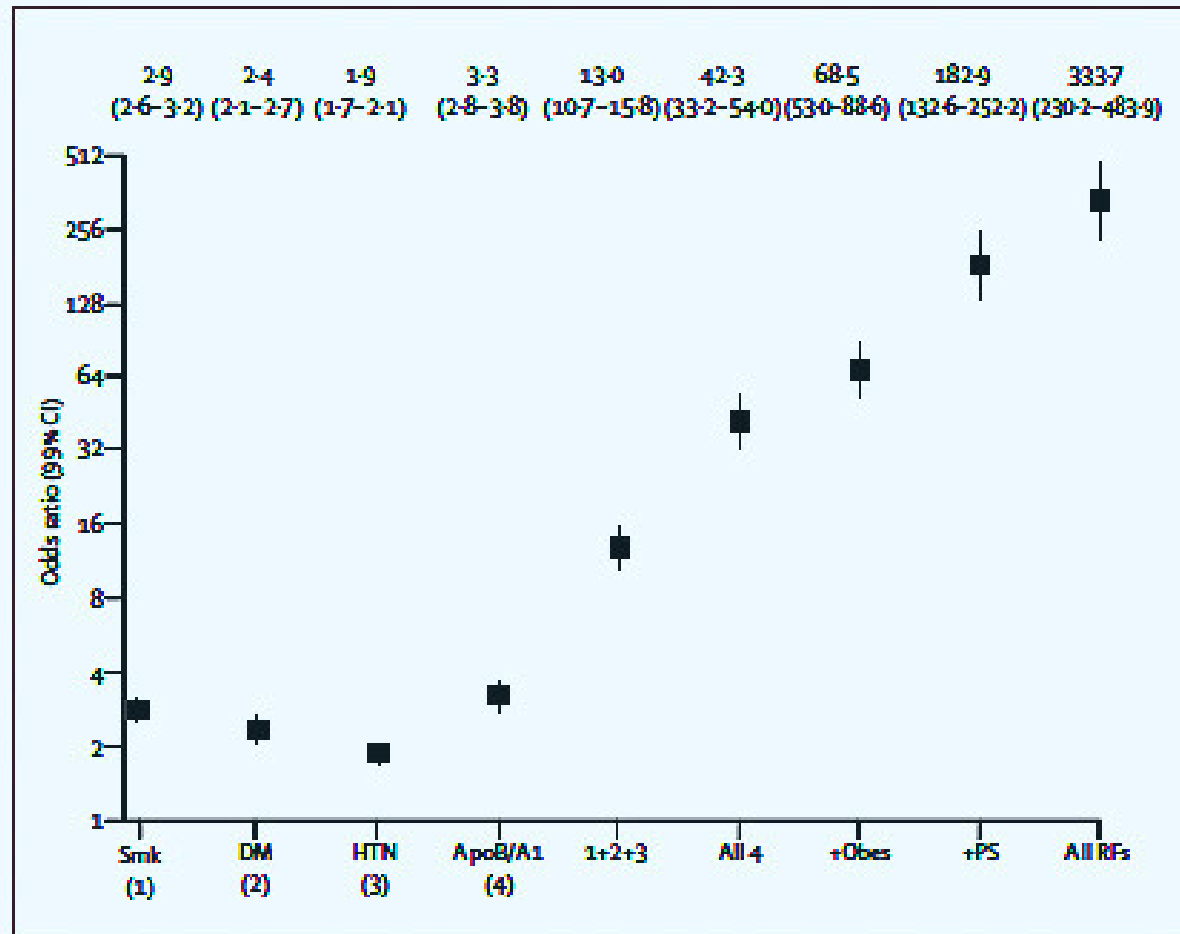
Schlaganfall: 2.52

1) Hak AE et al. Arthritis Care Res 2009; 61: 1396 – 1402

2) Peters MJL et al., Arthritis Care Res 2009; 61: 1571 - 1579

Potenzierung des CV-Risikos bei Häufung von Risikofaktoren

(Yusuf S et al, Lancet 2004, 364: 937 -952)



**Interheart-Studie
mit 15152 Fällen
und 14820
Kontrollen.**

Kardiovaskuläres Risiko

Patient
D: RA

Datum:

Intervention / Verlauf:

FA	pos. / neg.	-----
Rauchen wieviel?		
RR Wert		
Lipide Chol. TG LDL HDL		
DM HbA1c		
DAS28		
CRP		
NSAR		
Cort.		
Sonstiges		

SjS und kardiovaskuläres Risiko – was ist zu beachten ?

**Bekämpfung und
Minimierung der
Risikofaktoren !**

Hydroxychloroquin – für alle Lupus- und Sjögren-Fälle sinnvoll ?

- **Sehr gute Verträglichkeit**
- **Gute Wirksamkeit vor allem bei Gelenk- und Hautbeteiligung**
- **Positive Beeinflussung des Lipidprofils (20 % Reduktion Cholesterin /LDL/ Triglyceride)**
- **Blutzuckersenkende Wirkung, Diabetes-Risiko reduziert**
- **Mögliche Senkung des Thrombose-Risikos**



Sjögren's Syndrome Foundation
www.sjogrens.org