

Aus der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Phase II Pilot-Studie mit niedrigdosiertem Cyclosporin A  
zur Behandlung des primären Sjögren-Syndroms**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Kedor

aus São Paulo

Datum der Promotion: 08.12.2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>10</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
1.1. <b>ÜBERSICHT DER ERKRANKUNG</b> .....	<b>11</b>
1.2. <b>WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND</b> .....	<b>14</b>
1.3. <b>PHARMAKOLOGIE UND KLINISCHE ERFAHRUNG</b> .....	<b>14</b>
1.4. <b>TOXIKOLOGIE UND MÖGLICHE RISIKOFAKTOREN</b> .....	<b>15</b>
1.5. <b>KLINISCHE PHARMAKOKINETIK UND PHARMAKODYNAMIK</b> .....	<b>15</b>
1.6. <b>BEGRÜNDUNG DER STUDIE UND AUSWAHL DER MEDIKAMENTENDOSIS</b> .....	<b>16</b>
1.7. <b>ZIELE DER STUDIE</b> .....	<b>17</b>
<b>2. METHODIK</b> .....	<b>18</b>
2.1. <b>PATIENTEN-POPULATION: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN</b> .....	<b>18</b>
2.2. <b>DOSIERUNG</b> .....	<b>19</b>
2.3. <b>ENDPUNKTE</b> .....	<b>19</b>
2.4. <b>UNTERSUCHUNGSPARAMETER</b> .....	<b>20</b>
2.5. <b>DEFINITION DER MINIMAL KLINISCH BEDEUTSAMEN VERÄNDERUNG DER ENDPUNKT- PARAMETER</b> .....	<b>23</b>
2.6. <b>STATISTISCHE ANALYSE</b> .....	<b>23</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>25</b>
3.1. <b>PATIENTENEIGENSCHAFTEN</b> .....	<b>25</b>
3.2. <b>PRIMÄRER ENDPUNKT: ANZAHL DER BETROFFENEN GELENKE</b> .....	<b>27</b>
3.3. <b>SEKUNDÄRE ENDPUNKTE</b> .....	<b>29</b>
3.3.1. <i>Krankheitsaktivität</i> .....	<b>29</b>
3.3.2. <i>Patienteneinschätzung mittels Fragebögen (PROs)</i> .....	<b>31</b>
3.3.3. <i>Sicca-Symptomatik</i> .....	<b>34</b>
3.3.4. <i>Entzündungsparameter</i> .....	<b>36</b>
3.3.5. <i>Serologische Parameter</i> .....	<b>37</b>

3.3.6. Subanalyse bei RF und ACPA positiven Patienten mit pSS .....	39
3.3.7. Arthrosonographie .....	40
3.4. ÜBERSICHT ZUR WIRKSAMKEIT UND STUDIENENDPUNKTEN.....	43
3.5. MEDIKAMENTENSICHERHEIT .....	44
4. DISKUSSION.....	46
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	50
6.1. ANHANG 1: 2002 EUROPÄISCH-AMERIKANISCHE KLASSIFIKATIONSKRITERIEN FÜR PSS .....	56
6.2. ANHANG 2: DAS28 .....	58
6.3. ANHANG 3: EULAR SJÖGREN'S SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX .....	58
6.4. ANHANG 4: HAQ-DI .....	61
6.5. ANHANG 5: SF-36.....	64
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	67
ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN.....	68
CURRICULUM VITAE.....	69
PUBLIKATIONSLISTE .....	71
DANKSAGUNG .....	73

## Abkürzungsverzeichnis

ANA	Anti-nukleäre Antikörper
Anti-La	Antikörper gegen 48 kD Protein
Anti-Ro	Antikörper gegen 52 und 60 kD Proteine
Anti-CCP	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide
ARA	American Rheumatism Association (jetzt American College of Rheumatology – amerikanische Hochschule für Rheumatologie)
ArztVAS	Arzt visuelle Analogskala
BL	Baseline (Behandlungsbeginn)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	Beziehungsweise
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppe)
CRP	C-reaktives Protein
CyA	Cyclosporin A (alte Schreibweise), Ciclosporin
DAS 28	Disease Activity Score 28 (Krankheitsaktivitäts-Score mit 28 Gelenke)
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs (Basistherapeutika)
DRFZ	Deutsches Rheumaforschungszentrum
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
EOS	End of Study (Studienende)
EOT	End of Treatment (Behandlungsende)
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index (Aktivitätsindex für primären Sjögren-Syndrom)
EULAR	European League Against Rheumatism (europäische Liga gegen Rheuma)
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
GK	Glukokortikoid
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
<i>i. e.</i>	<i>id est</i> (lat.: das ist; das heißt)
<i>i. v.</i>	Intravenös
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index (Fragebogen zur Funktionskapazität)
Hb	Hämoglobin
HCQ	Hydroxychloroquin
ICH	International Conference on Harmonisation (Internationale Harmonisierungskonferenz)
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IIT	Investigator initiated trial (Prüfer initiierte klinische Studie)
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LAGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales
LFU	Lost to follow-up (ohne Verlaufskontrolle)
LOCF	Last observation carried forward (letzte durchgeführte Untersuchung/ der letzte Beobachtungzeitpunkt)

MCIC	Minimal clinically important change (minimale klinisch bedeutsame Veränderung)
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHD	Mental Health Domain (mentale Gesundheitsdomäne des SF-36)
MTP	Metatarsophalangealgelenk
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PatVAS	Patienten visuelle Analogskala
PHD	Physical Health Domain (physische Gesundheitsdomäne des SF-36)
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PRO	Patient reported outcome (von Patienten ausgefüllte Fragebogen)
pSS	Primäres Sjögren-Syndrom
RA	Rheumatoide Arthritis
s. c.	Subcutaneous (subkutan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF-36	Short Form – 36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SJC	Swollen joint count (Anzahl der geschwollenen Gelenken)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SSA	Anti-SSA, Sjögren's syndrome A (Anti-Ro)
SSB	Anti-SSB; Sjögren's syndrome B (Anti-La)
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TJC	Tender joint count (Anzahl der schmerzhaften Gelenke)
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Ultraschall
VAS	Visuelle Analogskala
VT	Vitalität

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: IMMUNPATHOGENESE DES PSS MIT ROLLE DER T-ZELLE BEI DER B-ZELL-AKTIVIERUNG UND ANTIGENPRÄSENTATION .....	12
ABBILDUNG 2: VERLAUF DER STUDIE UND DISPOSITION DER STUDIENTEILNEHMER .....	25
ABBILDUNG 3: ANZAHL DER DRUCKSCHMERZHAFTEN UND GESCHWOLLENEN GELENKE ZU BEHANDLUNGSBEGINN UND EOT .....	27
ABBILDUNG 4: VERÄNDERUNG IM DAS28 (BSG UND CRP).....	29
ABBILDUNG 5: VERÄNDERUNG IM ESSDAI UND IN DER ESSDAI-ARTIKULÄRE DOMÄNE .....	30
ABBILDUNG 6: VERÄNDERUNG IM HAQ-DI .....	31
ABBILDUNG 7: KRANKHEITSAKTIVITÄT-VAS UND SCHMERZ-VAS .....	32
ABBILDUNG 8: SF-36 .....	33
ABBILDUNG 9: SCHIRMER - UND SAXON-TEST.....	34
ABBILDUNG 10: DIFFERENZ ZWISCHEN DEN SCHIRMER-TESTERGEBNISSEN ZU BL UND EOS .	35
ABBILDUNG 11: ENTZÜNDUNGSPARAMETER .....	36
ABBILDUNG 12: VERÄNDERUNG DER ANTI-RO- UND ANTI-LA AK-TITER .....	37
ABBILDUNG 13: ANTI-RO60-, ANTI-RO52- UND ANTI-LA-AK-ERGEBNISSE ZU BL UND EOT ...	38
ABBILDUNG 14: ARTHROSONOGRAPHIEBILDER BL UND EOT .....	40
ABBILDUNG 15: ARTHROSONOGRAPHISCH UNTERSUCHTE GELENKE.....	41
ABBILDUNG 16: ERGUSSBILDUNG UND SYNOVITIS.....	42

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: EXTRAGLANDULÄRE MANIFESTATIONEN DES PSS.....	11
TABELLE 2: BEHANDLUNGSOPTIONEN FÜR DAS PSS („OFF-LABEL THERAPIE“).....	14
TABELLE 3: SEMIQUANTITATIVER SYNOVITIS SCORE .....	20
TABELLE 4: BASELINE CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN .....	26
TABELLE 5: BEGLEITERKRANKUNGEN DER PATIENTEN.....	26
TABELLE 6: ANZAHL DER TJC UND SJC ZU BEHANDLUNGSBEGINN UND EOT.....	28
TABELLE 7: ÜBERBLICK DER ERGEBNISSE .....	43
TABELLE 8: INZIDENZ VON UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE .....	45

## **Zusammenfassung**

**Ziel:** Diese klinische Studie wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von niedrig dosiertem Cyclosporin A (CyA) bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (pSS) und Gelenkbeteiligung durchgeführt.

**Methoden:** Diese Phase-II-open-label Studie untersuchte 30 Patienten, welche die Kriterien für pSS der amerikanisch-europäischen Konsens Gruppe erfüllten und unter stabiler symptomatischer Therapie eine aktive Gelenkbeteiligung aufwiesen. Niedrigdosiertes CyA (etwa 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag) wurde über einen Zeitraum von 16 Wochen oral verabreicht. Der primäre Endpunkt war definiert als eine Reduktion der Anzahl schmerzhafter und/oder geschwollener Gelenke am Ende der Behandlungsphase. Sekundäre Endpunkte waren Untersuchungen zur Veränderung im allgemeinen Gesundheitszustand anhand von Patienten-Fragebögen, der Sicca-Symptome, der Krankheitsaktivität mittels DAS28 (disease activity score an 28 Gelenken) und ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index – Krankheitsaktivitätsindex für Sjögren Syndrom der Europäischen Liga gegen Rheuma), der Bildgebung mittels Arthrosonographie und des Sicherheitsprofils von CyA.

**Ergebnisse:** Die mittlere Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (68-er Gelenkstatus) war zu Behandlungsbeginn 16,2 ( $\pm$  13,2) und verbesserte sich signifikant auf 10,4 ( $\pm$  11,9) ( $p = 0,002$ ) bei Behandlungsende. Die mittlere Anzahl der geschwollenen Gelenke (66-er Gelenkstatus) wurde von 3,2 ( $\pm$  3,3) auf 1,3 ( $\pm$  3,2) durch die Behandlung reduziert ( $p < 0,001$ ). Der Krankheitsaktivitätsscore (DAS28) zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion über die 16-wöchige Behandlungsperiode ( $p \leq 0,001$ ). Die Behandlung wurde gut vertragen und unerwünschte Ereignisse stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von CyA überein (z.B. arterielle Hypertonie, Kopfschmerzen). Medizinisch bedeutsame Verbesserungen der allgemeinen Gesundheit und der Sicca-Symptomatik konnten in dieser kurzen Behandlungsphase nicht festgestellt werden.

**Schlussfolgerung:** In dieser Pilotstudie wurden vielversprechende Effekte einer niedrig dosierten CyA-Behandlung auf die Gelenkbeteiligung bei Patienten mit pSS beobachtet, die weitere kontrollierte Studien in dieser Indikation rechtfertigen. Es wurden keine unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Zur weiteren Untersuchung des Einflusses

von CyA auf die allgemeinen Gesundheit, Müdigkeit, Sicca-Symptomatik sind möglicherweise längere Behandlungsphasen erforderlich.

## **Abstract**

**Objective:** To investigate the efficacy and safety of low-dose cyclosporine A (CyA) in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) and articular involvement.

**Methods:** This Phase II open label clinical study included 30 patients meeting the American-European Consensus group criteria for pSS with active joint involvement under stable symptomatic therapy. Treatment consisted of low dose CyA (approximately 2 mg/kg body weight of CyA per day) over a period of 16 weeks. The primary endpoint was defined as a reduction in the number of painful and/or swollen joints at end of treatment (EOT). Secondary endpoints included the evaluation of changes in general health by assessing patient reported outcomes (PROs), sicca-symptoms, disease activity score with 28 joint count (DAS28), European League against Rheumatism (EULAR) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI), arthrosonography and safety profile.

**Results:** At baseline, the mean number of tender joints (68 count) was 16.2 ( $\pm$  13.2) and significantly improved to 10.4 ( $\pm$  11.9) ( $p = 0.002$ ) at EOT. The mean number of swollen joints (66 count) was reduced from 3.2 ( $\pm$  3.3) at BL to 1.3 ( $\pm$  3.2) at EOT ( $p < 0.001$ ). The disease activity score (DAS28) showed a clinically meaningful decrease over the 16-week period of treatment ( $p \leq 0,001$ ). Treatment was well tolerated and adverse events were consistent with the known safety profile of CyA (e.g. hypertension, headache).

**Conclusion:** In this pilot study, promising effects of low-dose CyA treatment on articular involvement were observed in patients with pSS justifying further controlled trials in this indication. No unexpected safety signals were observed. To further investigate the influence of CyA on general health, fatigue, sicca symptoms, longer treatment periods may be necessary.

## 1. Einleitung

### 1.1. Übersicht der Erkrankung

Das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) ist eine chronische, systemische, entzündliche Autoimmunerkrankung mit einer Geschlechterverteilung von weiblich zu männlich von etwa 9 zu 1 [1]. Die genaue Prävalenz und Inzidenz ist aufgrund von unterschiedlich verwendeten Klassifikationskriterien unbekannt und schwankt zwischen 0,03 bis 2,7% [2]. Eine Prävalenz von unter 1% wird in Deutschland angegeben [3]. Die typische Manifestation dieser Erkrankung ist die chronisch verlaufende Entzündung der exokrinen Speicheldrüsen (Sialadenitis), die zur Trockenheit der Schleimhäute (Sicca-Symptomatik) führt [4, 5]. Allgemeine Symptome sind Müdigkeit [1], Gewichtsverlust und Fieber [6]. Darüber hinaus ist eine Beteiligung des muskuloskelettalen Systems in bis zu 90% der Patienten zu beobachten [7]. Die Entwicklung einer erosiven Arthritis wurde ebenso beschrieben [7, 8]. Weitere extraglanduläre Manifestationen, die das periphere, zentrale und autonome Nervensystem oder innere Organe wie Pankreas, Lunge, Nieren und das Herz-Kreislaufsystem beeinflussen, liegen bei 20-40% der Patienten vor [1, 6]. Tabelle 1 illustriert häufig beobachtete extraglanduläre Manifestationen.

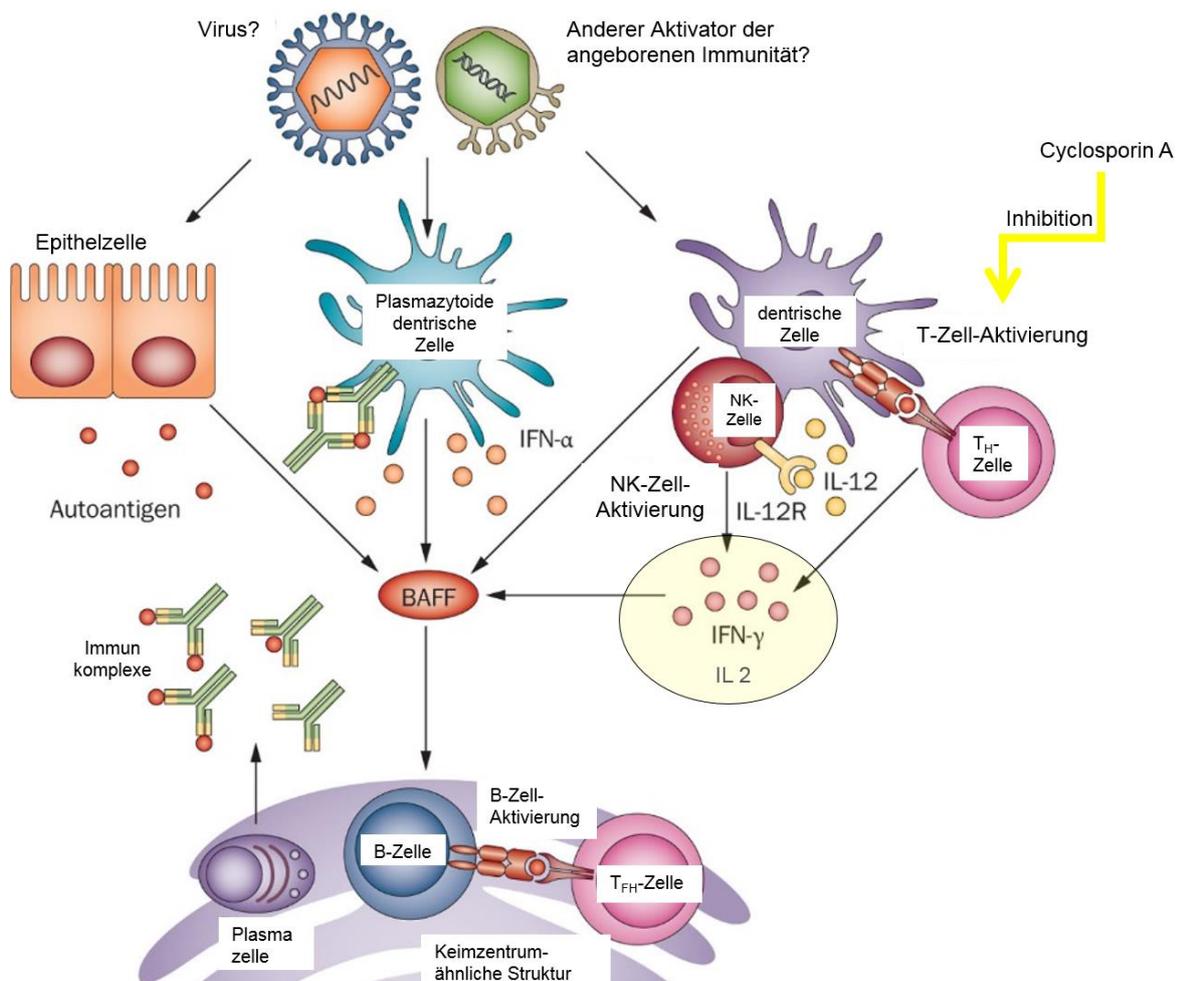
**Tabelle 1: Extraglanduläre Manifestationen des pSS**

Manifestation	Häufigkeit (%)	Referenz
Fatigue	50	[1]
Arthralgie	bis 90	[7]
Arthritis	13-23	[3, 9, 10]
Myalgie	36-45	[3, 9]
Palpable Purpura	7-20	[3, 9]
Trockene Haut/Juckreiz	55	[1]
Hautausschlag (Rash)	10	[1]
Brennende Haut	18-68	[1, 3]
Interstitielle Lungenerkrankung	6-16	[3, 9, 10]
Husten	50	[11]
Interstitielle Nephritis	6-11	[3, 10]
Pankreatitis	0,5	[12]
Hepatitis	6-47	[13]
periphere Neuropathie	2-25	[1, 3, 10, 14]
ZNS-Beteiligung	7-12	[3, 9]
Lymphom	5	[1, 3]
Raynaud Phänomen	18-50	[9, 12]

Vom pSS wird ein sekundäres Sjögren-Syndrom abgegrenzt im Falle einer anderen zugrundeliegenden rheumatischen Systemerkrankung. Dieses ist häufig der Fall, u. a. bei rheumatoider Arthritis oder bei systemischem Lupus erythematodes mit begleitender Sicca-Symptomatik.

In der Pathogenese des Sjögren-Syndroms spielen Autoimmunprozesse eine wichtige Rolle, wobei T- und B-Zellen involviert sind. Dies führt im betroffenen Gewebe zu einer Akkumulation von CD4-positiven T-Zellen sowie von B-Lymphozyten [15]. Die Abbildung 1 zeigt schematisch die Vorstellungen zur Pathogenese des pSS [15] mit der Rolle der T-Zelle bei der B-Zell-Aktivierung, bei der Antigenpräsentation und den Einfluss, den CyA ausübt [16].

**Abbildung 1: Immunpathogenese des pSS mit Rolle der T-Zelle bei der B-Zell-Aktivierung und Antigenpräsentation**



Quelle: Nocturne, G. & Mariette, X. (2013) Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat. Rev. Rheumatol.* doi:10.1038/nrrheum. 2013, modifiziert.

Die Behandlungsstrategie des Sjögren-Syndroms im Hinblick auf Sicca-Symptome ist primär symptomatisch. Hier werden Tränen- und Speichelersatzflüssigkeit verwendet. Neben der Tränen- und Speichelsubstitution kann die Stimulierung des Speichelflusses mit den Sialagoga (Pilocarpin und Cevimeline, letztes ist in Deutschland nicht verfügbar) für Patienten mit residualer Speicheldrüsenfunktion eingesetzt werden [17, 18]. Bei einer schweren Keratokonjunktivitis sicca sind CyA Augentropfen als wirksame Therapie gut etabliert [17]. Die systemische Verabreichung von CyA wurde bisher bei pSS nur in kleinen Patientengruppen untersucht, wobei der Schwerpunkt auf entzündlichen Veränderungen der exokrinen Drüsen und Verbesserung der Sicca-Symptome lag [19].

Für das Krankheitsbild pSS wurden in letzter Zeit mehrere klinische Studien durchgeführt. Dabei wurden die therapeutischen Effekte von Hydroxychloroquin (HCQ), anderen langwirksame Antirheumatika (DMARDs-disease modifying anti-rheumatic drugs), Glukokortikosteroiden (GKs), Immunsuppressiva, intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und Biologika untersucht. HCQ erreichte beim pSS nicht die primären Studienziele und wurde jedoch, ähnlich zur Behandlung bei systemischen Lupus erythematodes, mit einem niedrigeren Sterblichkeitsrisiko assoziiert [20]. Niedrig dosiertes Azathioprin erbrachte keine signifikante Veränderung der Krankheitsaktivität [21]. Eine offene Studie konnte zeigen, dass Methotrexat eine akzeptable Form der Therapie für pSS Patienten sein kann [22]. In einer Phase II Studie konnte eine Wirksamkeit von Leflunomid nicht festgestellt werden [23]. B- und T-Zell-gerichtete Therapien wie Rituximab [24, 25], Belimumab [26] und Abatacept [27] zeigten vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Verringerung des ESSDAI's (Europäische Liga gegen Rheuma (EULAR) Sjögren Syndrom Disease Activity Index), Sicca-Symptomatik, Laborparameter und Patienteneinschätzung mittels Patienten Fragebögen (patient reported outcomes - PROs). Die Tabelle 2 stellt die aktuelle Behandlungsstrategie und Behandlungsmöglichkeiten dar. Für alle aufgeführten konventionellen DMARDs und biologischen DMARDs liegt keine Zulassung für das pSS vor.

**Tabelle 2: Behandlungsoptionen für das pSS („Off-Label Therapie“)**

<b>Medikament</b>	<b>Indikation [28]</b>
GC	Konstitutionelle Manifestationen, Arthralgie, Arthritis Hautbeteiligung, andere Organmanifestationen
Hydroxychloroquin	Konstitutionelle Manifestationen, Arthralgie, Arthritis Hautbeteiligung,
Methotrexat	Arthralgie, Arthritis
Andere konventionelle DMARDs wie bei rheumatoider Arthritis	Arthralgie, Arthritis, Myalgien
B-Zell gerichtete Therapien (z.B. Rituximab)	Renale Beteiligung

### **1.2. Wissenschaftlicher Hintergrund**

CyA ist ein zyklisches Peptid, bestehend aus 11 Aminosäuren und gehört zur Wirkstoffklasse der Immunsuppressiva. Die Wirksamkeit von CyA auf das Immunsystem basiert auf einer Hemmung des Enzyms Calcineurin. Die Hemmung von Calcineurin führt zur Blockierung der Signaltransduktion in T-Zellen, welche zu einer Reduktion der Zytokinproduktion, insbesondere von Interleukin-2 und Interferon- $\gamma$  führt. Dabei wird die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten, insbesondere von T-Helfer-Lymphozyten, gehemmt. Als Ergebnis gibt es eine verringerte Aktivität von T-Zellen, sowie eine Hemmung der B-Zell-humoralen Immunantwort [29]. Die Abbildung 1 zeigt schematisch die Stelle, in der CyA den Einfluss auf die T- und B-Zell-Aktivierung ausübt [15].

### **1.3. Pharmakologie und klinische Erfahrung**

CyA ist heutzutage weit verbreitet, unter anderem als Immunsuppressivum nach Transplantationen und bei der Behandlung von (Auto-) Immunerkrankungen einschließlich Colitis ulcerosa sowie Glomerulonephritis, arzneimittelresistenten Formen der atopischen Dermatitis und Psoriasis. Zusätzlich wird CyA in der Ophthalmologie auch als lokale Behandlung von chronischen entzündlichen Zuständen der Konjunktiva, der sogenannten Keratokonjunktivitis sicca bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und auch zur Behandlung von chronischer schwerer Uveitis eingesetzt.

In der Rheumatologie ist das Medikament als Basistherapeutikum zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sowie der Psoriasis-Arthritis zugelassen. Für diese Indikationen wird eine Dosierung von 2,5 bis 4 mg pro kg Körpergewicht pro Tag von CyA verwendet [30].

#### **1.4. Toxikologie und mögliche Risikofaktoren**

Die Nebenwirkungen einer CyA-Behandlung treten in der Regel dosisabhängig auf und sind nach Dosisreduktion rückläufig. In den verschiedenen zugelassenen Indikationen sind die Nebenwirkungen in etwa vergleichbar. Allerdings gibt es Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen. Ein potentieller Risikofaktor in der Behandlung mit CyA ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Auswirkungen auf das Nervensystem und auf die Sinnesorgane sowie verschiedene gastrointestinale Nebenwirkungen sind ebenso bekannt. Darüber hinaus ist eine periodische Überwachung von Blutdruck, Blutbild und auch von Leberenzymen erforderlich. Bei höheren Dosen von CyA werden regelmäßige Kontrollen des Plasmaspiegels empfohlen. Darüber hinaus können spezifische Risikokonstellationen unter Ko-Medikation mit anderen über Cytochrom P450 metabolisierten Medikamenten auftreten [30, 31].

In der Schwangerschaft ist CyA eine mögliche Alternative als Basistherapeutikum. Der Erfahrungsumfang ist sehr hoch, so dass sich im ersten Trimenon keine Hinweise auf Teratogenität ergeben. Im zweiten und dritten Trimenon wurden intrauterine Wachstumsverzögerung, Sectio caesarea, Frühgeburt und vermehrte mütterliche Komplikationen wie z. B. Hypertonie und Präeklampsie, beschrieben. Klinisch relevante Auswirkungen einer durchgehenden Therapie auf das kindliche Immunsystem wurden bisher nicht beobachtet [32].

#### **1.5. Klinische Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Blutspiegels von CyA beträgt  $1,2 \pm 0,3$  Stunden. Danach ist das Medikament meist außerhalb des Blutvolumens verteilt. Im Plasma ist CyA zu etwa 90% an Proteine gebunden, hauptsächlich an Lipoproteine. Die Substanz wird weitgehend durch das Cytochrom P450-abhängige Mono-Oxygenase-System in der Leber metabolisiert. Dies ermöglicht das Auftreten potentieller Arzneimittelwechselwirkungen, die zu einer Erhöhung oder Abnahme der CyA-Spiegel

führen können. Arzneien wie z. B. Bosentan, Rifampicin, Metamizol, Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Octreotid, Nafcilin, i. v. -Sulfadimine-Trimethoprim, Troglitazon, hohe Steroiddosen und Johanniskraut senken den CyA-Serumspiegel. Im Gegensatz dazu erhöhen Grapefruitsaft, Verapamil, Diltiazem, Nocardipin, Amiodaron, Erythromycin, Clarithromycin, Doxycyclin, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Allopurinol, Danazol, Metoclopramid, Omeprazol, Cimetidin, Ranitidin, Colchicin, HIV-Protease-Inhibitoren und orale Kontrazeptiva den CyA-Spiegel im Blut. Die Ausscheidung von CyA erfolgt hauptsächlich in der Galle und nur zu etwa 6% im Urin. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von CyA schwankt zwischen 6,3 Stunden bei gesunden Probanden und 20,4 Stunden bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen [30, 33]. Die gleichzeitige Einnahme von CyA und Diclofenac führt zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diclofenac, mit der möglichen Folge einer reversiblen Niereninsuffizienz [30].

#### **1.6. Begründung der Studie und Auswahl der Medikamentendosis**

Zur Behandlung von muskuloskelettalen Manifestationen beim pSS, insbesondere zur symptomatischen Linderung von Schmerzen, sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) indiziert. Darüber hinaus werden in behandlungsresistenten Fällen verschiedene Basismedikamente als „Off-Label Therapie“ verwendet, die auch zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis genutzt werden. Bisher ist keines dieser Medikamente für die Behandlung des pSS zugelassen.

Die Verwendung von oralem CyA wurde nur in einer kleinen Kohortenstudie von Patienten mit pSS untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben keine definitive Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Präparats, insbesondere für die Behandlung von Gelenkmanifestationen. Dennoch kann auf Basis klinischer Erfahrungen davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von CyA eine vielversprechende therapeutische Option beim pSS darstellt [19].

Da CyA eine anerkannte und bewährte Behandlungsoption für artikuläre Manifestationen bei rheumatoider Arthritis und anderen entzündlichen rheumatischen Gelenkerkrankungen ist, war es das Ziel dieser Studie, die Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei muskuloskelettalen Manifestationen für das pSS zu untersuchen. Basierend auf Untersuchungen mit niedrig dosiertem CyA [34-36] und zur Reduktion der

Nebenwirkungen, die mit der Verwendung von CyA assoziiert sein könnten, wurden in dieser Studie die Effekte von niedrig dosiertem oralem CyA (rund 2 mg pro kg Körpergewicht) untersucht. Mit dieser Dosis sollte eher eine immunmodulierende als eine immunsuppressive Wirkung erzielt werden.

### **1.7. Ziele der Studie**

Da das pSS eine doch seltene Erkrankung ist, lag der Fokus der Therapieentwicklungen in der Rheumatologie bei häufigeren Krankheitsbildern, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Spondylarthritis, Psoriasis Arthritis. Für die Behandlung des pSS gibt es zwar Therapien für die Sicca-Symptomatik, jedoch keine zugelassene Behandlung für extra-glanduläre Manifestationen, trotz der schon lange als selbstverständlich, jedoch immer noch als „Off-Label Therapie“ angewendete Basistherapeutika. Das Konzept dieser Studie war eine mögliche, effektive, sichere, wirtschaftliche und kostengünstige Therapiealternative, im Rahmen einer offenen, nicht-Placebo-kontrollierte, sogenannte „Proof-of-Concept“ Pilot-Studie zu untersuchen.

Da Cyclosporin A eine anerkannte und zugelassene Therapieoption bei Gelenkmanifestationen unter anderem der rheumatoiden Arthritis und die Gelenkmanifestation eine der häufigsten beim pSS ist, war es Ziel der Studie, die Wirksamkeit dieses Medikamentes bei muskuloskelettalen Manifestationen im Rahmen des pSS zu untersuchen.

Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung der therapeutischen Effekte von niedrigdosiertem CyA bei Patienten mit pSS und Gelenkbeteiligung.

Sekundäre Ziele der Studie waren die Evaluierung der Sicherheit von niedrigdosiertem CyA bei Patienten mit pSS, die Untersuchung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung mittels Patientenfragebögen, Veränderungen der Sicca-Symptomatik, die Beeinflussung der Krankheitsaktivität und die Dokumentation der Veränderungen der Gelenkmanifestation mittels Ultraschall-Untersuchung.

## 2. Methodik

Die CYPReSS- Studie (**C**yclosporine A in **p**rimary **S**jögren's **s**yndrome with articular involvement - **C**yclosporin A beim **p**rimären **S**jögren-**S**yndrom mit Gelenkbeteiligung) wurde als eine Prüfer-initiierte Phase II, monozentrische, offene klinische Studie in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Alle Patienten haben ihre schriftliche Zustimmung nach ausführlicher Aufklärung erteilt. Die Studie wurde von der unabhängigen Ethikkommission Berlin (LAGeSo - Landesamt für Gesundheit und Soziales) geprüft und genehmigt und wurde nach den ethischen Grundsätzen der Erklärung von Helsinki (International Conference on Harmonisation – ICH) und der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice – GCP) durchgeführt.

### 2.1. Patienten-Population: Ein- und Ausschlusskriterien

Als Kerneinschlusskriterien wurden definiert: die Erfüllung der Klassifikationskriterien für pSS (europäisch-amerikanische Klassifikationskriterien – Anhang 1) [37], eine erhöhte Krankheitsaktivität mit mindestens 3 druckschmerzhaften Gelenken und/oder 3 geschwollenen Gelenken zur Screening- und zur Baseline-Untersuchung, eine stabile Dosis von NSAR und von GK und die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter  $\geq 18$  und  $\leq 75$  Jahre, adäquate hämatologische Befunde *i. e.* Hämoglobin (Hb)  $\geq 10$  g/dl, Thrombozyten  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  und Neutrophilenzahl  $\geq 2.500/\mu\text{l}$ , Serum-Kreatinin-Konzentration und/oder Kreatinin-Clearance im Normbereich, bei Patienten im reproduktiven Alter die Anwendung einer effektiven Kontrazeptionsmethode sowie negativer Schwangerschaftstest innerhalb einer Woche vor Studienbeginn.

Die Hauptausschlusskriterien umfassten folgende Punkte: systemische Cyclosporin-Therapie in der Vergangenheit, andere schwere, chronische entzündliche Erkrankungen und/oder die Diagnose eines sekundären Sjögren-Syndroms, relevante, aktive Infektion, unkontrollierter Bluthochdruck, intraartikuläre Verabreichung oder systemische Anwendung von GK in einer Dosis von mehr als 10 mg pro Tag Prednison oder Prednisonäquivalent innerhalb von 4 Wochen vor Behandlungsbeginn. Andere Ausschlusskriterien beinhalteten: erhöhte Leberwerte (alkalische Phosphatase oder

Alanin Transferase  $\geq 1,5$ fach über dem Normwert), Einsatz von narkotischen Analgetika mit Ausnahme von Codein und Tramadol, gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn, Anamnese für Neoplasie mit Ausnahme eines kurativ behandelten nicht-Melanoma Hauttumors, eines behandelten in situ Karzinom der Cervix oder andere kurative Krebsbehandlungen ohne Hinweis auf Rezidiv innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studienbeginn, relevante kardiale oder pulmonale Erkrankungen, Körpergewicht unter 45 oder über 110 kg, schwere interkurrierende neurologische oder psychiatrische Erkrankung, Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Behandlungsbeginn, Schwangerschaft oder Stillzeit, Bedarf einer rechtlichen Vertretung (Betreuung) und/oder Unterbringung in einer Anstalt auf behördliche oder gerichtliche Anordnung und Behandlungsnotwendigkeit mit starken CYP3A4 Induktoren und Inhibitoren.

Andere DMARDs, einschließlich Antimalariamitteln, wurden vor Beginn der Behandlung mit CyA abgesetzt. Eine begleitende symptomatische lokale Therapie (Tränen- und Speichelersatz) war erlaubt.

## **2.2. Dosierung**

Die Behandlung bestand aus der Einnahme von niedrig dosiertem Sandimmun optoral® - Cyclosporin (annähernd 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag aufgeteilt in zwei Einnahmen täglich) über einem Zeitraum von 16 Wochen. Die Behandlung war offen und nicht Plazebo-kontrolliert.

## **2.3. Endpunkte**

Der primäre Endpunkt war die Untersuchung der therapeutischen Effekte der Behandlung mit niedrig dosiertem CyA über 16 Wochen, gemessen an der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke bei Patienten mit pSS und Gelenkbeteiligung.

Sekundäre Endpunkte waren die Evaluierung des Sicherheitsprofils von niedrig dosiertem CyA bei Patienten mit pSS, die Untersuchung der Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand von Patientenfragebögen und der Sicca-Symptomen, des Einflusses auf die Krankheitsaktivität, gemessen durch den ESSDAI

[37] und den DAS28 (disease activity score 28 - Krankheitsaktivitätscore anhand des 28-er Gelenkstatus).

Weitere sekundäre Endpunkte beinhalteten die Dokumentation der arthronographischen Veränderungen (z. B. Synovitis, Tenosynovitis, Erguss) der drei am stärksten betroffenen Gelenken des jeweiligen Patienten.

Im Ultraschall (US) stellt sich Synovitis als Verdickung der Gelenkkapsel dar, eine Tenosynovitis als eine Verdickung der Sehne mit umgebendem Flüssigkeitssaum und ein Erguss als Ansammlung von Gelenkflüssigkeit innerhalb des Gelenks. Eine Synovitis kann in verschiedenen Grade unterteilt werden, die in Tabelle 3 aufgeführt werden [36, 37]. Die Untersuchung wurde im B-Mode (B für Brightness, Grau-Skala), sowie auch im Power-Doppler-Mode durchgeführt. Der Erguss wurde als vorhanden oder nicht vorhanden beschrieben.

**Tabelle 3: Semiquantitativer Synovitis Score**

<b>Grad der Synovitis</b>	<b>Definition</b>	<b>Beschreibung</b>
Grad 0	Keine Synovitis	Unauffälliger Normalbefund
Grad 1	Minimale Synovitis	Diskrete Anhebung der Gelenkkapsel
Grad 2	Mäßige Synovitis	Mäßige Anhebung der Gelenkkapsel
Grad 3	Ausgeprägte Synovitis	Starke Anhebung der Gelenkkapsel

Andere sekundäre Endpunkte waren die Bestimmung von Anti-Ro (SS-A) (60 und 52 kD) und Anti-La (SS-B) -Antikörpertitern unter Verwendung des enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA, Orgentec GmbH, Deutschland) sowie serologischer Marker für die B-Zell-Aktivität (Hypergammaglobulinämie und Immunglobulin-Konzentrationen) und serologische Marker für Entzündungen (Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein) vor und nach Therapie.

#### **2.4. Untersuchungsparameter**

Bei der Gelenkuntersuchung wurde der Gelenkstatus unter Berücksichtigung der 28 Gelenke erhoben, die auch für den DAS28 relevant sind. Zu diesen 28 Gelenken gehören: Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Metakarpophalangeal (MCP) -, proximale

Interphalangeal (PIP) - und Kniegelenke beidseits. Darüber hinaus wurde auch der Gelenkstatus für 68 schmerzhafte Gelenke und 66 tastbare Gelenke untersucht, bestehend aus den 28 oben aufgeführten Gelenken sowie zusätzlich die Temporomandibular-, die Akromioklavikular-, die Hüft-, die oberen und unteren Sprung-, die distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Finger, die Metatarsophalangeal- (MTP)- und Interphalangealgelenke der Zehen beider Seiten. Da die Hüftgelenke nicht palpabel sind, werden zur Beurteilung von Schwellung alle oben genannten Gelenke, mit Ausnahme der Hüftgelenke, also 66 Gelenke, einbezogen. Der Gelenkstatus mit 68/66 Gelenke ist für die/den einzelnen Patienten bedeutsam, da praktisch alle potenziell betroffenen Gelenke untersucht werden.

DAS28 ist ein Aktivitätsscore, welcher für die Beurteilung der Krankheitsaktivität und Therapieerfolg der rheumatoiden Arthritis validiert wurde und verwendet wird. Die Berechnung erfolgt mittels einer Formel, in die objektive Parameter, *i. e.* geschwollene und druckschmerzhafte Gelenkzahl (von den oben beschriebenen 28-er Gelenkstatus), ein Entzündungsparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit oder C-reaktives Protein) sowie ein subjektiver Parameter, die visuelle Analogskala des Patienten zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, eingehen. In dieser Studie wurden sowohl DAS28 mit dem CRP-Wert als auch mit dem BSG-Wert ausgerechnet und dargestellt. Der Wert kann zwischen 0 und ca. 9 liegen. Je niedriger dieser Wert ist, desto niedriger die Krankheitsaktivität. Der Anhang 2 zeigt die Formel und die Auswertung des DAS28 [38].

Die Einschätzung des Patienten hinsichtlich seines allgemeinen Gesundheitszustandes bzw. Krankheitsaktivität und seines Schmerzes erfolgte auf einer 100 mm horizontaler visueller Analogskala (VAS). Das äußerste linke Ende der Linie wird als „keine Krankheitsaktivität“/„kein Schmerz“ beschrieben, und das rechte Ende ist die „maximale Krankheitsaktivität“/„unerträgliche Schmerzen“ für Krankheitsaktivität und Schmerz in den letzten 24 Stunden.

Analog zu der Patienten-VAS berücksichtigt die Arzt-VAS die Arzteinschätzung bezüglich der Krankheitsaktivität des einzelnen Patienten. Höhere Werte entsprechen einer hohen Krankheitsaktivität.

Der ESSDAI reicht theoretisch von 0 bis 123, aber die beobachteten Werte übersteigen selten 40. Ein ESSDAI von < 5 entspricht eine niedrigen Krankheitsaktivität,

eine moderate Krankheitsaktivität wird als ein Wert zwischen 5 und 13 und eine hohe Krankheitsaktivität als ein Wert  $\geq 14$  definiert. Anhang 3 führt den vollständigen ESSDAI exemplarisch aus [39, 40].

Der Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI – Anhang 4) ist ein etablierter und von Patienten selbstausgefüllter Fragebogen, welcher als ein Instrument zur Einschätzung und Verlauf der Funktionskapazität verwendet wird. Er besteht aus 8 Sets von Fragen, welche die Fähigkeiten bei Aktivitäten des Alltags ansprechen. Der Wert kann zwischen 0 und 3 liegen. Je niedriger dieser Wert liegt, desto besser ist die Funktionskapazität [41].

Short Form-36 (SF-36) ist ein weitverbreiteter Fragebogen zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustands und zur Lebensqualität. Er besteht aus einem 36-Punkte-Fragebogen, aufgeteilt in 8 verschiedenen Themen [42]. Es werden zwei große Kompositen oder Domänen unterschieden, die psychische und die körperliche Gesundheitsdomäne. Jeder Komposite-Score reicht von 0-100. Höhere Werte indizieren eine bessere Gesundheit [43, 44]. Der Zweck des SF-36 in dieser Studie war es, die körperliche und psychische Verfassung zu bewerten. Darüber hinaus wurde die Müdigkeit (Fatigue) auf der Grundlage der Vitalitäts-Subskala im SF-36 analysiert. Der SF-36-Vitalität deckt die Energie (z. B. Elan/Schwung-Gefühl) und Müdigkeit (z. B. „fix und fertiges Gefühl“, Erschöpfung, Müdigkeit) [45] ab. Der Anhang 5 zeigt die Fragen zum SF-36.

Der Schirmer´s Test-I (nach Otto Schirmer) dient der objektiven Messung der Tränenproduktionsmenge des Auges. Hierbei wird ein 5 mm breiter und 35 mm langer Filterpapierstreifen in den äußeren Lidwinkel in den Bindehautsack eingehängt. Nach 5 min wird die Strecke abgelesen, welche die Tränenflüssigkeit im Papierstreifen zurückgelegt hat. Mehr als 10 mm entsprechen einem Normalbefund, während weniger auf eine zu geringe Tränenproduktionsmenge schließen lässt (Schirmer-Test positiv) [46].

Der Saxon-Test dient der Messung der Speichelproduktion. Hierbei muss der Patient über 2 min auf einem Gaze-Schwamm kauen. Der Schwamm wird vorher und nachher gewogen. So kann die Speichelmenge, die sich im Schwamm gesammelt hat, einfach bestimmt werden. Normale Werte entsprechen einer Speichelmenge, das heißt

Gewichtszunahme, von mindestens 2,75 g in 2 min. Patienten mit verminderter Speichelproduktion haben eine Gewichtszunahme des Gazeschwamms  $< 2,75$  g in 2 min [47].

## **2.5. Definition der minimal klinisch bedeutsamen Veränderung der Endpunkt-Parameter**

Basierend auf der Literatur wurden Werte für jede bekannte minimale klinisch wichtige Veränderung (minimal clinically important change, MCIC) verwendet [48]. Ein gutes beziehungsweise ein moderates Ansprechen wird beim DAS28 als eine Differenz von  $\geq 1,2$  respektive  $\geq 0,6$  definiert [49]. Unter Berücksichtigung, dass pSS eine chronische Erkrankung ist, wurde der niedrigere Wert von 13 mm in der visuellen analogen Schmerzskala als MCIC betrachtet, obwohl andere Autoren es als 17 mm bei Schmerzeinschätzungen kürzerer Dauer beschrieben haben [50, 51]. Ein MCIC im ESSDAI ist als eine Reduktion von mindestens 3 Punkten definiert [52]. Das MCIC für den HAQ-DI wurde mit 0,22 festgelegt [53]. Ein MCIC im SF-36 ist als Unterschied von 5 Punkten determiniert [54]. Zur Fatigue Einschätzung wird bei der Vitalitätsdomäne ein MCIC als eine Veränderung von mindestens 10,7 Punkten betrachtet [45, 55]. Eine standardisierte Definition des MCIC für die Schirmer- und die Saxon-Tests zur Bewertung der Sicca-Symptomatik ist nicht verfügbar [56]. Es ist jedoch bekannt, dass eine Veränderung von weniger als 25% durch interindividuelle Unterschiede erklärt werden kann [27].

## **2.6. Statistische Analyse**

Für die statistische Berechnung der Fallzahl und unter Berücksichtigung des primären Endpunktes wurde eine Reduktion von mindestens 2 schmerzhaften und/oder geschwollenen Gelenken als relevant definiert.

Es wurden nur Patienten mit  $\geq 3$  schmerzhaften und/oder  $\geq 3$  geschwollenen Gelenken eingeschlossen. Alle statistischen Analysen wurden in dem „Intention to Treat“ Kollektiv durchgeführt. Für die Patienten, bei denen nach dem Baseline-Besuch keine weiteren geplanten Verlaufsuntersuchungen stattgefunden haben (lost to follow-up - LFU), wurde der letzte Beobachtungzeitpunkt (last observation carried forward - LOCF) verwendet, um die fehlenden Daten zu berechnen.

Veränderungen des DAS28, ESSDAI und Autoantikörper-Titer zum Behandlungsende und im Vergleich zu dem Behandlungsbeginn wurden mit dem t-Test untersucht. Für die Variablen des t-Tests wurden Mittel- und Medianwerte, Standardabweichung (standard deviation - SD) und Konfidenzintervalle (CI) berechnet [57]. Die Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, die VAS für Schmerz- und Krankheitsaktivität, die Schirmer- und Saxon-Test-Messungen, der HAQ-DI, SF-36, die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), das C-reaktive Protein (CRP) und die Immunglobulinkonzentrationen wurden mittels Wilcoxon-Test verglichen. Die sonographischen Befunde wurden mit Hilfe des McNemar's Test für gepaarte Proportionen verglichen.

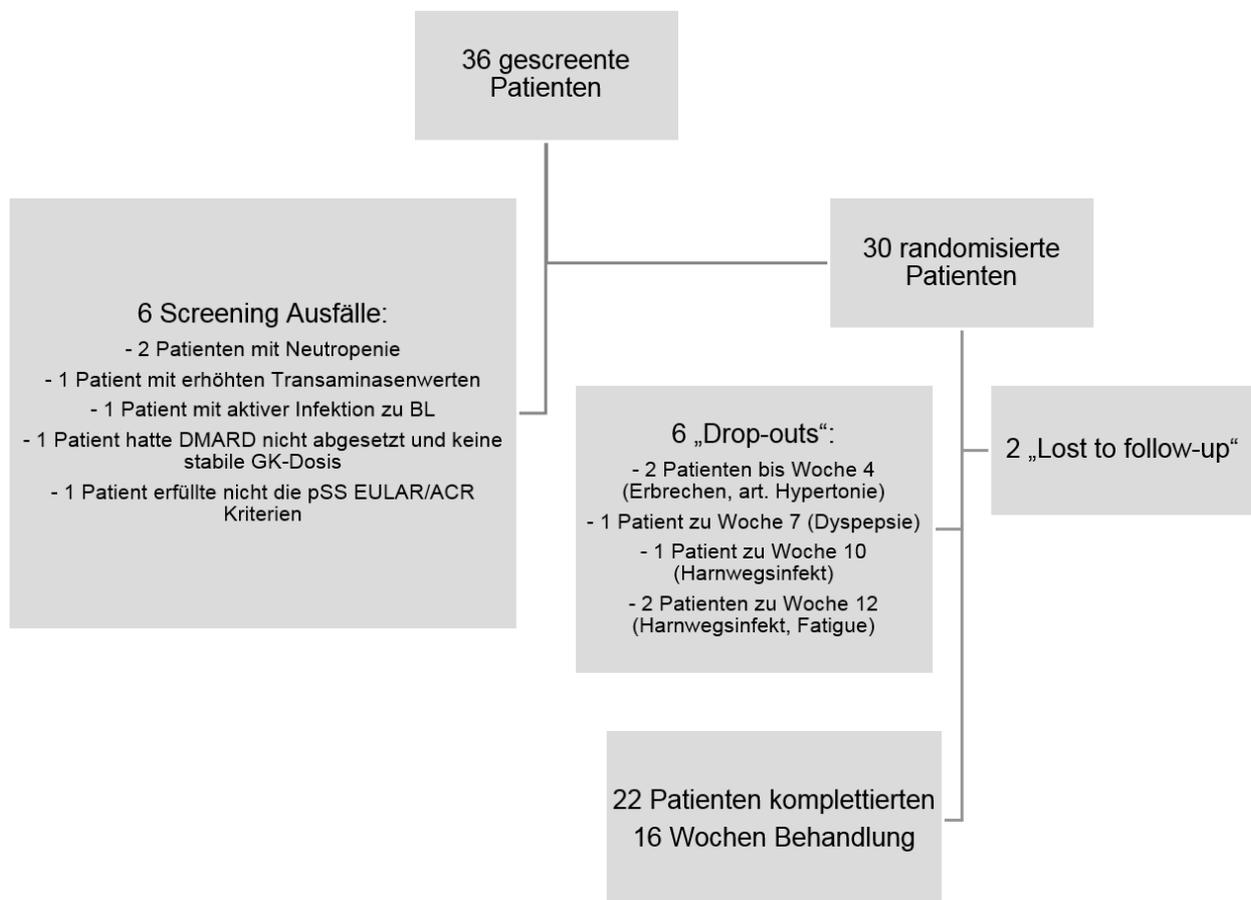
Die statistische Fallkalkulation und Analyse wurden vom Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) unterstützt. Das verwendete Statistikprogramm war IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 [57].

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienteneigenschaften

Bei 28 Patienten (einschließlich 6 Patienten, die während der Studie ausgeschieden sind) erfolgte eine Abschlussuntersuchung (end of study – EOS). Für zwei Patienten wurde der letzte Beobachtungzeitpunkt (LOCF) verwendet, da bei diesen keine weiteren geplanten Verlaufsuntersuchungen stattgefunden haben. Die Abbildung 2 fasst den Verlauf der Patienten zusammen.

**Abbildung 2: Verlauf der Studie und Disposition der Studienteilnehmer**



Von den 30 randomisierten Patienten waren 29 weiblich, mit einem Durchschnittsalter von 54,9 Jahren und eine mittlere Erkrankungsdauer von 6,1 Jahren.

20 (66,7%) Patienten hatten in der Vergangenheit ein oder mehrere DMARDs (außer CyA) eingenommen. Antimalariamittel wurden von 19 (63,3%), Methotrexat von 10 (33,3%), Azathioprin und Leflunomid von 2 (6,7%) der Patienten eingenommen. 15 (50%) Patienten haben in der Vergangenheit GK eingenommen. Die Baseline (BL) Eigenschaften der Studienteilnehmer sowie deren bei Studieneinschluss eingenommene Begleitmedikation für pSS sind in der Tabelle 4 zusammengefasst. Tabelle 5 stellt die Begleiterkrankungen der Patienten dar.

**Tabelle 4: Baseline Charakteristika der Patienten**

Alter (in Jahren), Mittelwert (SD)	54,9 ( $\pm$ 11.1)
weiblich, n (%)	29 (96,7%)
Krankheitsdauer (in Jahren), Mittelwert (SD)	6,1 ( $\pm$ 5,7)
<b>Begleitmedikation bei Studieneinschluss</b>	
Glukokortikoide, n (%)	10 (33,3%)
GK-Dosis (mg), Mittelwert (SD)	5,9 ( $\pm$ 3,8)
NSARs, n (%)	18 (60%)
Analgetika, n (%)	11 (36,7%)
Augentropfen, n (%)	19 (63,3%)
Speichelersatz, n (%)	6 (20%)

SD, standard deviation - Standardabweichung; mg, Milligramm

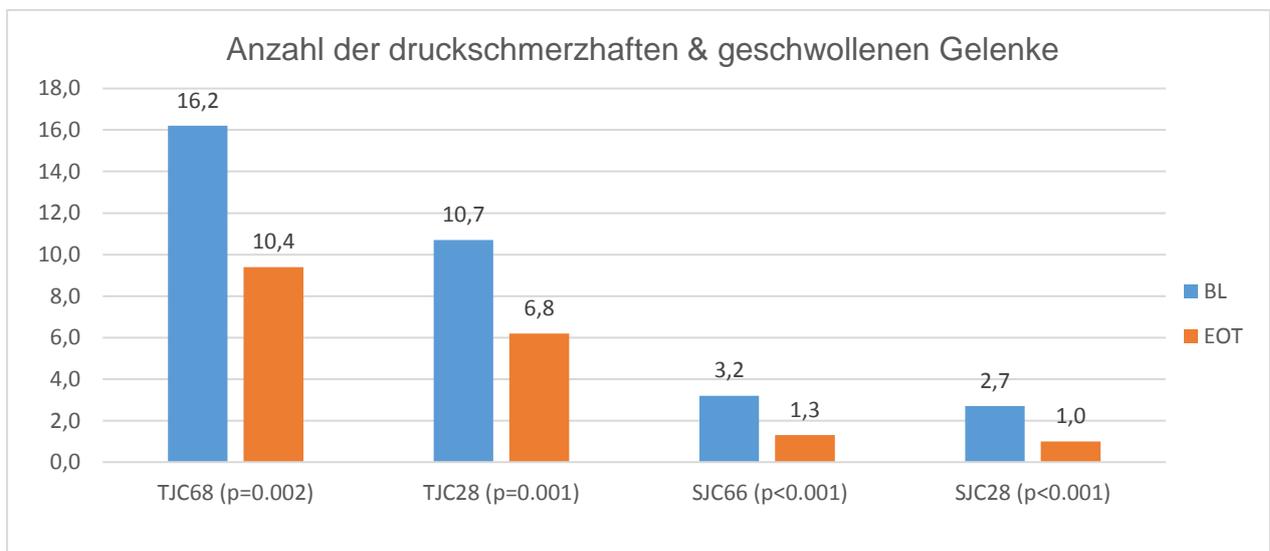
**Tabelle 5: Begleiterkrankungen der Patienten**

Erkrankung	n	%
Hypothyreose	13	43,3
Arterielle Hypertonie	11	36,7
Osteoarthritis	11	36,7
Gastritis	7	23,3
Hämatologische Erkrankungen	2	6,7
Asthma bronchiale	1	3,3
Dyslipidämie	1	3,3
Intermittierende Kopfschmerzen	1	3,3
Depression	1	3,3

### 3.2. Primärer Endpunkt: Anzahl der betroffenen Gelenke

Hinsichtlich des primären Endpunktes verbesserte sich die mittlere Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke des 68-er Gelenkstatus von 16,2 ( $\pm$  13,2) zu BL auf 10,4 ( $\pm$  11,9) ( $p = 0,002$ ) zum Behandlungsende. Darüber hinaus verbesserte sich die mittlere Anzahl der geschwollenen Gelenke des 66-er Gelenkstatus von 3,2 ( $\pm$  3,3) auf 1,3 ( $\pm$  3,2) ( $p < 0,001$ ) zum Behandlungsende (Abbildung 3).

**Abbildung 3: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke zu Behandlungsbeginn und EOT**



Mittelwert der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke vom 28-er und 68-er/66er Gelenkstatus zu BL und EOT.

TJC, tender joint count (Anzahl der druckschmerzhaft Gelenke); SJC, swollen joint count (Anzahl der geschwollenen Gelenke)

Insgesamt konnte zum Behandlungsende bei 21 Patienten (43,3%,  $p = 0,001$ ) eine Reduktion von 2 oder mehr druckschmerzhaften Gelenken und bei 13 Patienten (70%,  $p = 0,055$ ) eine Reduktion von 2 oder mehr geschwollenen Gelenke im 68/66-er Gelenkstatus nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Gruppe von 22 Patienten, welche die komplette Behandlungsphase über 16 Wochen abgeschlossen haben, zeigten keinen Unterschied zu der Gesamtkohorte. Dieses zeigt, dass die „Drop-outs“ keinen Einfluss auf den Ergebnissen bewirkt haben. Die Tabelle 6 fasst diesen Vergleich zusammen.

**Tabelle 6: Anzahl der TJC und SJC zu Behandlungsbeginn und EOT**

	Alle Patienten (n = 30)			16 Wochen komplett (n = 22)		
	BL	EOT	p	BL	EOT	P
TJC	16,2 ( $\pm 13,2$ )	10,4 ( $\pm 11,9$ )	= 0,002	14,1 ( $\pm 9,9$ )	6,3 ( $\pm 6,7$ )	= 0,004
SJ	3,2 ( $\pm 3,3$ )	1,3 ( $\pm 3,2$ )	< 0,001	3,2 ( $\pm 3,8$ )	1,2 ( $\pm 3,4$ )	= 0,001

Anzahl der TJC und SJC als primärer Endpunkt in der Gesamtkohorte (LOCF) und bei Patienten mit vollständiger, 16-wöchiger Behandlungsdauer mit CyA.

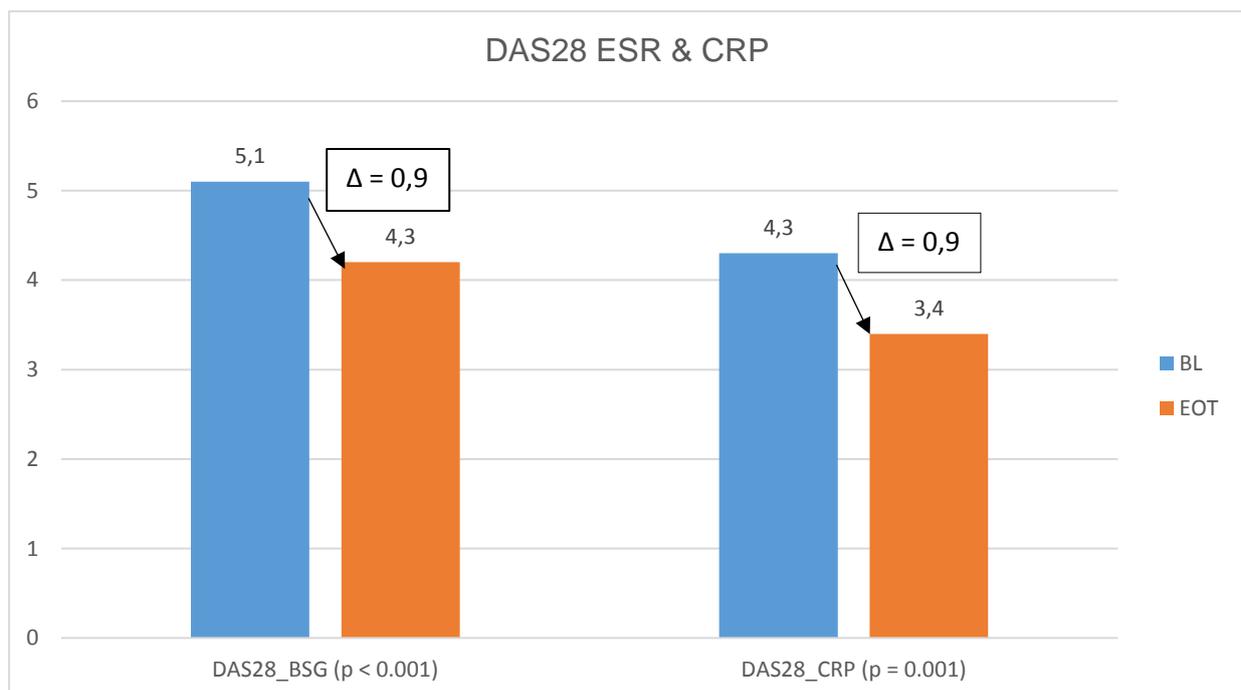
BL, Behandlungsbeginn; EOT, Behandlungsende; TJC, tender joint count (Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke); SJC, swollen joint count (Anzahl der geschwollenen Gelenke)

### 3.3. Sekundäre Endpunkte

#### 3.3.1. Krankheitsaktivität

Klinisch bedeutsame Veränderungen fanden sich bei den mittleren DAS28 (BSG) und DAS28 (CRP) (Abbildung 4). Eine moderate Verbesserung, das heißt eine Differenz von  $> 0,6$  Punkte, im DAS28 (CRP und BSG) wurde bei 14 (46,7%) bzw. 16 (53,3%) Patienten erzielt. Eine klinisch bedeutsame Veränderung (Unterschied  $> 3$  Punkte) wurde für die Mittelwerte des ESSDAI nicht beobachtet (Abbildung 5). Ein MCIC wurde jedoch in mehr als einem Drittel der Studienteilnehmer beim ESSDAI (36,7%) festgestellt. Bei der Untersuchung der muskuloskelettalen Domäne alleine verbesserte sich diese bei 19 Patienten signifikant. Eine bedeutsame Verschlechterung zeigte sich bei keinem Patienten ( $p < 0,001$ ).

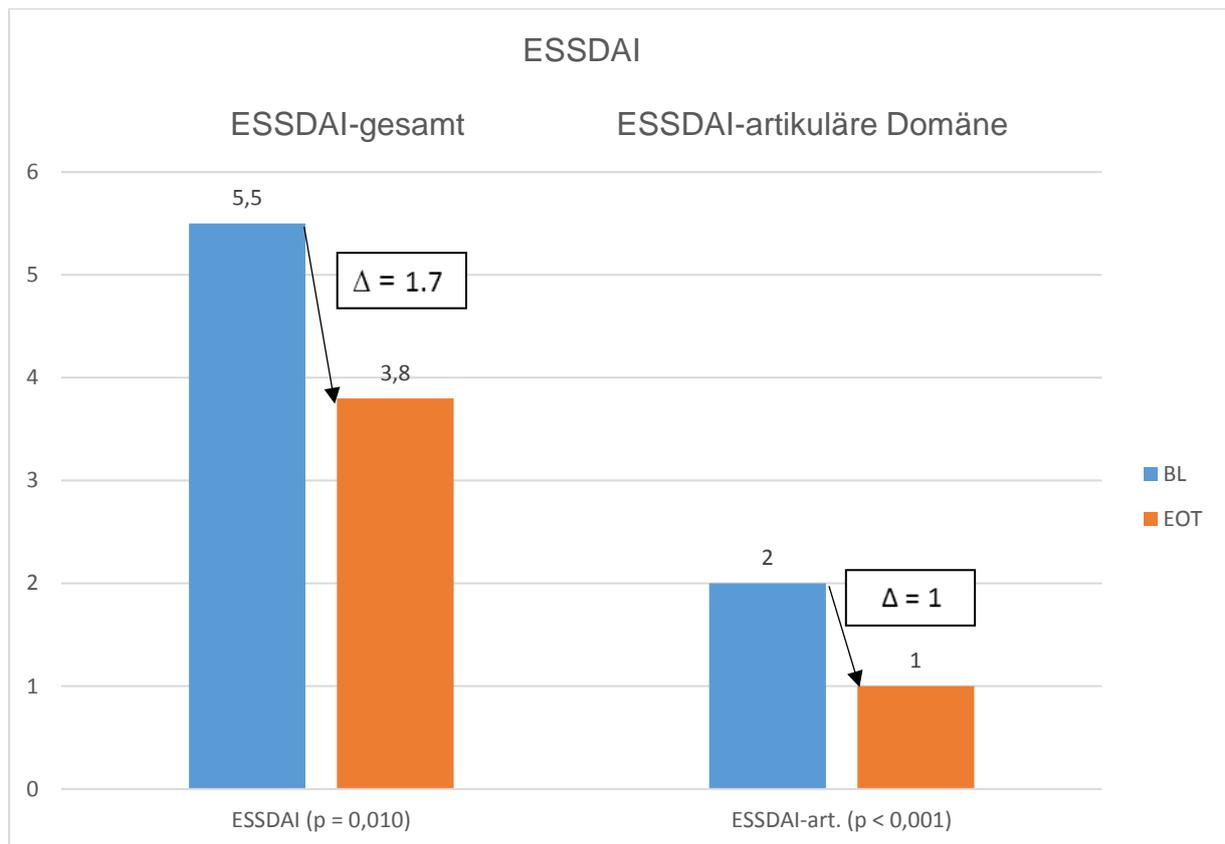
**Abbildung 4: Veränderung im DAS28 (BSG und CRP)**



Differenz der Krankheitsaktivität gemessen am DAS28 (BSG und CRP) zeigt eine klinisch bedeutsame Verbesserung ( $p \leq 0,001$ ). Angegeben sind Mittelwerte bei Behandlungsbeginn (BL) und –ende (EOT).

BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP, C-reaktives Protein;  $\Delta$ , Differenz.

**Abbildung 5: Veränderung im ESSDAI und in der ESSDAI-artikuläre Domäne**



Veränderung im ESSDAI: Differenz der Krankheitsaktivität gemessen am ESSDAI zeigt keine als klinisch relevant zu bezeichnende, aber eine statistisch signifikante Veränderung.

Veränderung im ESSDAI – nur artikuläre Domäne: Mittelwert bei Behandlungsbeginn (BL) und –ende (EOT). Die Differenz zeigt eine klinisch und statistisch signifikante Veränderung.

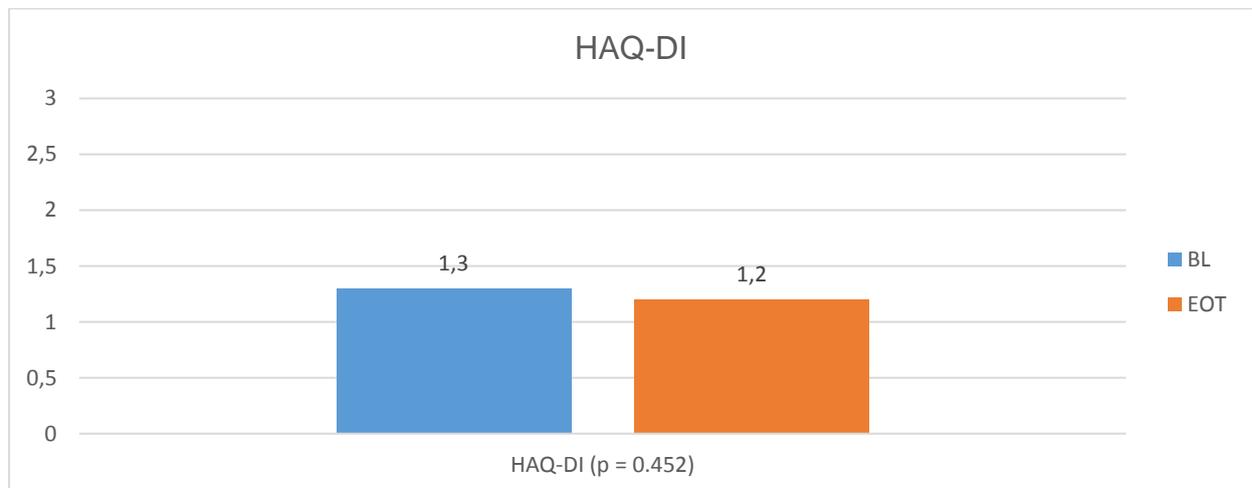
ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index;  $\Delta$ , Differenz: Mittelwert bei Behandlungsbeginn (BL) und –ende (EOT).

### 3.3.2. Patienteneinschätzung mittels Fragebögen (PROs)

Klinisch bedeutsame Veränderungen für Mittelwerte des HAQ, Patientenschmerz-VAS, Müdigkeit (Fatigue) und gesamt SF-36 wurden nicht beobachtet. Zum Beispiel hat sich, was die Funktionskapazität betrifft, kein klinisch oder statistisch beachtenswerter Unterschied gezeigt. Eine statistisch signifikante Veränderung konnte bei der Arzt-VAS festgestellt werden, jedoch nicht bei der Pat-VAS. Es ergab sich keine klinisch oder statistisch signifikante Veränderung der psychischen Gesundheit und der körperlichen Verfassung. Auch die Müdigkeit (Fatigue) auf der Grundlage der Vitalitäts-Subskala zeigte keinen Unterschied in beiden gemessenen Zeitpunkten.

Abbildungen 6, 7 und 8 illustrieren die beobachteten Differenzen. Ein MCIC wurde jedoch in mehr als einem Drittel der Studienteilnehmer beim gesamt-SF-36 (36,7%) und bei der visuellen Analogskala für Schmerzen (36,7%) erreicht. Ein MCIC wurde in der Studienpopulation für HAQ-DI 30% und Müdigkeit/Fatigue 16,7% der Patienten beobachtet.

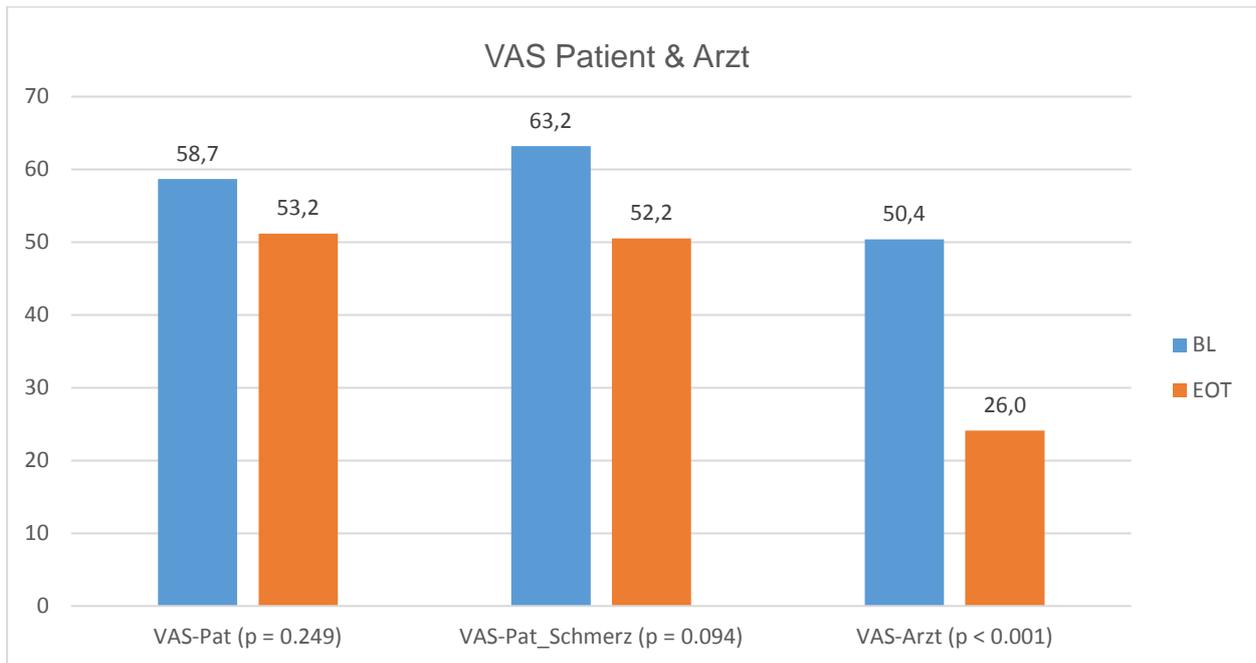
**Abbildung 6: Veränderung im HAQ-DI**



Veränderung im HAQ-DI, Mittelwerte bei Behandlungsbeginn (BL) und –ende (EOT). Bezüglich der Funktionskapazität zeigte sich kein klinisch oder statistisch beachtenswerter Unterschied.

HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index.

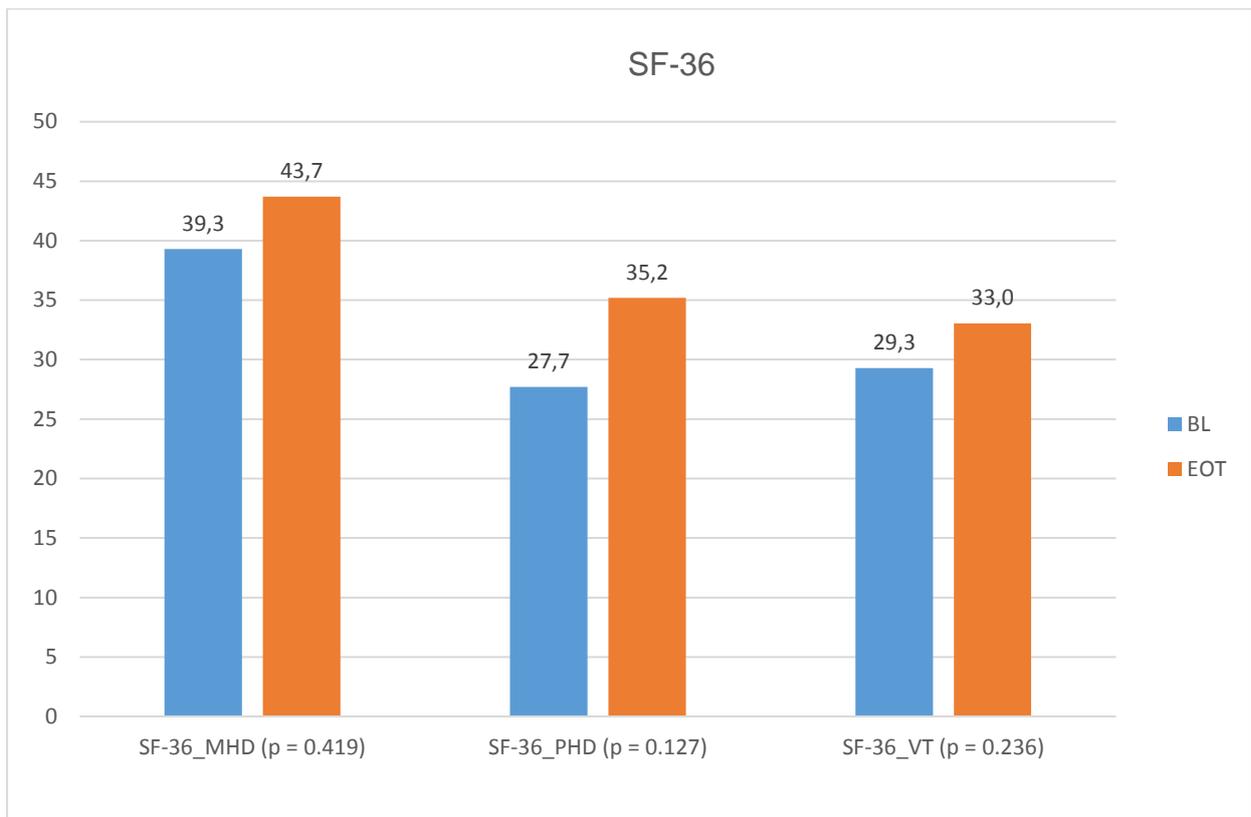
**Abbildung 7: Krankheitsaktivität-VAS und Schmerz-VAS**



Mittelwerte der VAS Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den Arzt und des Schmerzempfinden durch den Patienten. Der MCIC wurde bei den Einschätzungen des Patienten nicht erreicht.

VAS-Pat, Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Patient; VAS-Arzt, Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt; VAS-Pat\_Schmerz, Schmerzeinschätzung durch den Patienten.

**Abbildung 8: SF-36**



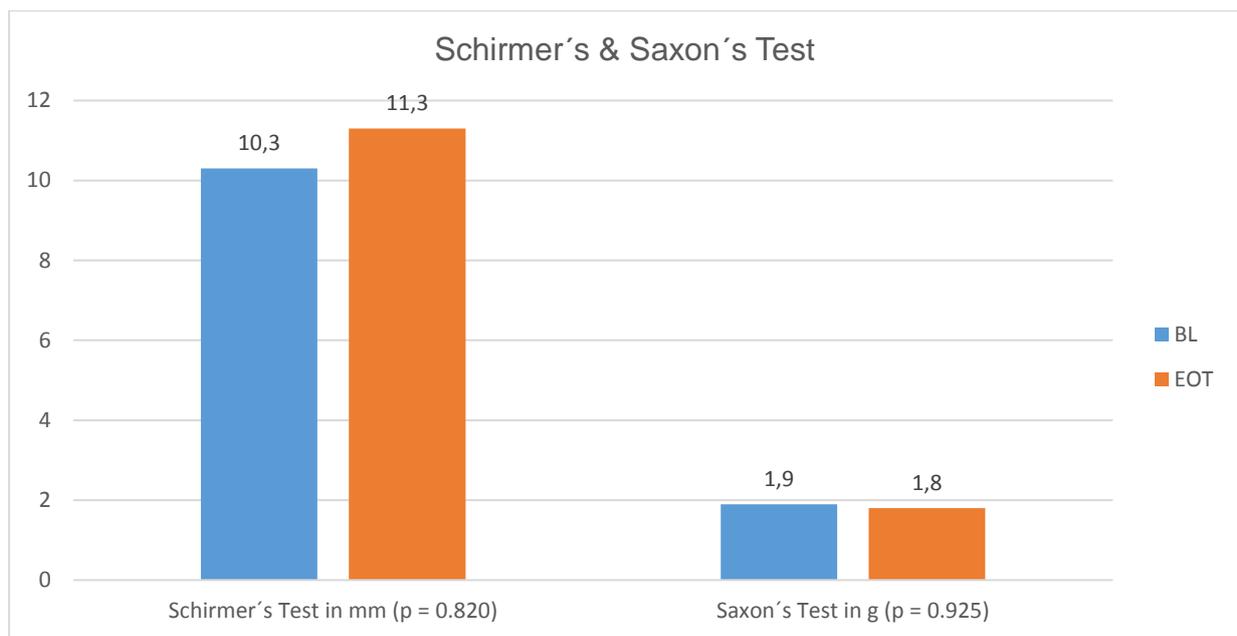
Mittelwerte der SF-36-Werte, mentale Gesundheitsdomäne (MHD), physische Gesundheitsdomäne (PHD) und Vitalität. Es ergab sich keine klinisch oder statistisch signifikante Veränderung der psychischen Gesundheit und der körperlichen Verfassung (Differenz < 5). Auch die Müdigkeit (Fatigue) auf der Grundlage der Vitalitäts-Subskala zeigte keinen Unterschied in beiden gemessenen Zeitpunkten (Differenz < 10,7).

SF-36\_MHD, mentale Gesundheitsdomäne des SF-36; SF-36\_PHD, physische Gesundheitsdomäne des SF-36; SF-36\_VT, Vitalitäts-Subskala des SF-36.

### 3.3.3. Sicca-Symptomatik

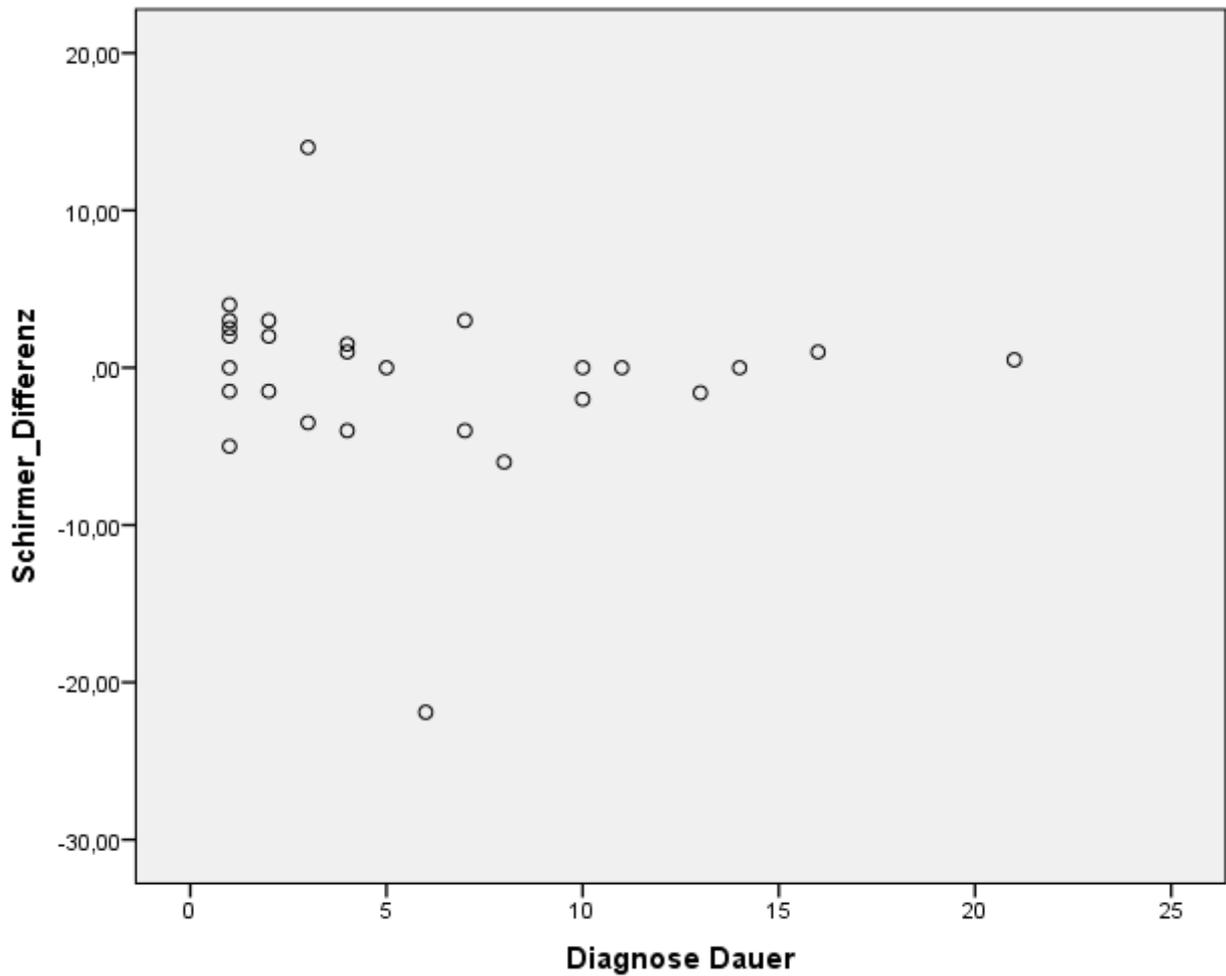
Klinisch bedeutsame Veränderungen der Sicca-Symptomatik anhand der Tränen- oder Speichelproduktion mittels Saxon und Schirmer-Test wurden nicht beobachtet. Abbildung 9 fasst dieses Ergebnis anschaulich zusammen. Abbildung 10 zeigt, dass einzelne die Tränenproduktion von Patienten mit einer kürzeren Krankheitsdauer sich verändert haben, während bei längerer Krankheitsdauer die Differenz zu Null tendiert.

**Abbildung 9: Schirmer - und Saxon-Test**



Ergebnisse des Schirmer - und Saxon-Test: Mittelwerte zu Baseline und EOT zeigen keine relevanten Veränderungen der Tränen- oder Speichelproduktion.

**Abbildung 10: Differenz zwischen den Schirmer-Testergebnissen zu BL und EOS**

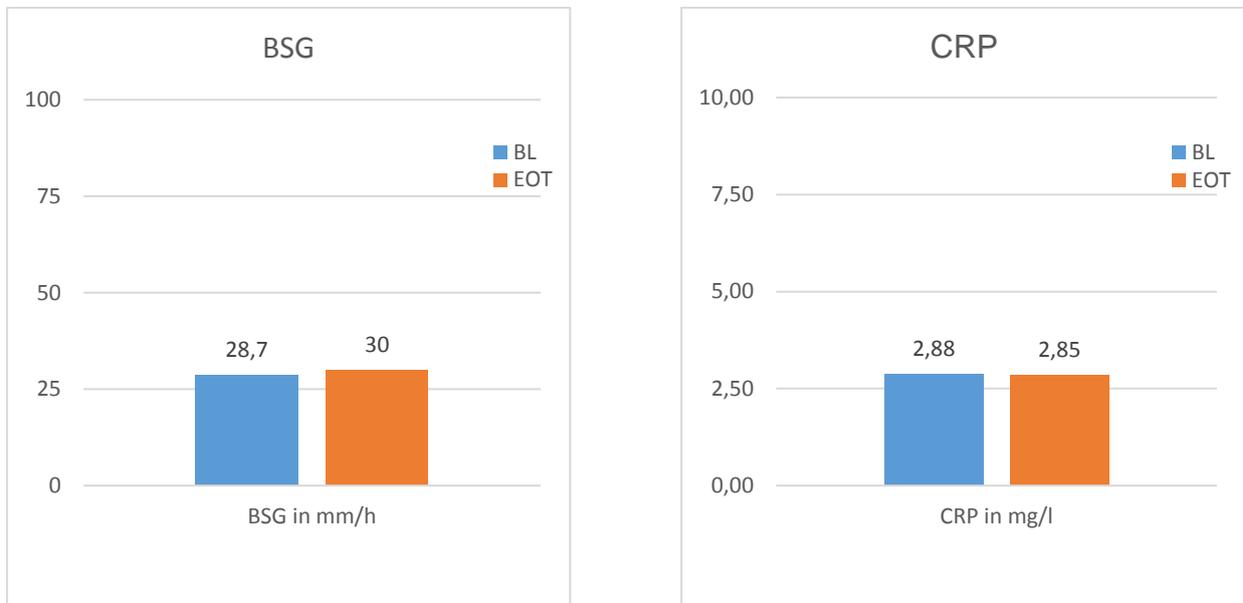


Die einzelnen Punkte zeigen die Differenz zwischen den Schirmer-Testergebnissen bei Baseline und EOS. Positive Werte zeigen eine Verbesserung der Tränenproduktion, während negative Werte eine Verschlechterung der Tränenproduktion. Bei längerer Krankheitsdauer tendiert diese Differenz zu Null (kein Unterschied).

### 3.3.4. Entzündungsparameter

Es wurden keine relevanten Veränderungen der BSG oder CRP-Mittelwerte im Verlauf festgestellt.

**Abbildung 11: Entzündungsparameter**



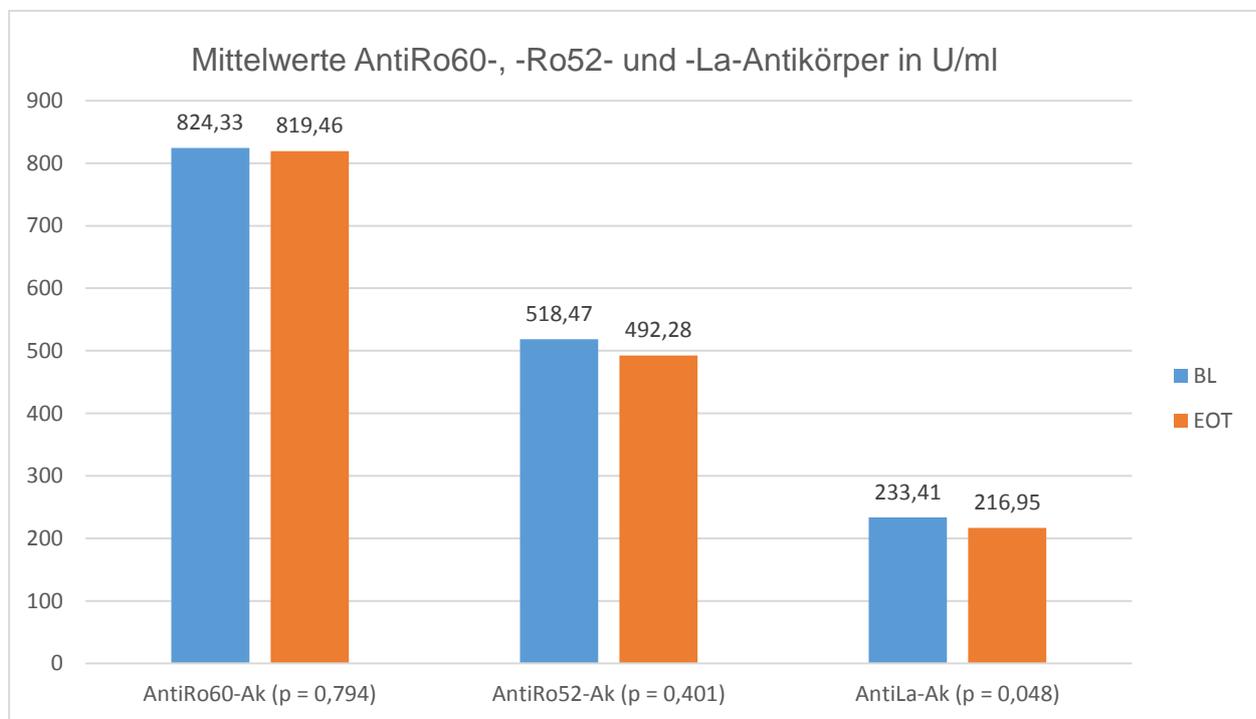
Entzündungsparameter im Verlauf zeigen keine Änderungen unter CyA Therapie.  
BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP, C-reaktives Protein.

### 3.3.5. Serologische Parameter

Die ANA-Titer der einzelnen Patienten zeigten keine relevante Änderung zwischen BL und Behandlungsende auf. Darüber hinaus gab es keine relevante Änderung der Anti-Ro- (SS-A, 60 und 52 kD) Antikörper (Ak)-Titer ( $p > 0,05$ ). Die Anti-La (SS-B) Ak-Titer zeigten einen diskreten Abfall, der statistisch als signifikant gewertet werden kann ( $p = 0,048$ ). Die Abbildung 12 zeigt den Verlauf der Werte der Anti-Ro60-, Anti-Ro52- und Anti-La-Ak. Die Abbildung 13 zeigt den Anteil der positiven Patienten im Verlauf.

Es ergab sich keine Assoziation zwischen der Positivität von Anti-Ro- oder La-Antikörpern und den klinischen Ergebnissen.

**Abbildung 12: Veränderung der Anti-Ro- und Anti-La Ak-Titer**



Signifikante Änderung der Anti-Ro- (SS-A, 60 und 52 kD) Ak-Titer ( $p > 0,05$ ) konnten nicht beobachtet werden. Die Anti-La (SS-B) Ak-Titer zeigten einen diskreten Abfall, der statistisch als signifikant gewertet werden kann ( $p = 0,048$ ).

**Abbildung 13: Anti-Ro60-, Anti-Ro52- und Anti-La-Ak-Ergebnisse zu BL und EOT**



Anzahl und prozentualer Anteil der Anti-Ro- und Anti-La positiven Patienten im Verlauf.

### **3.3.6. Subanalyse bei RF und ACPA positiven Patienten mit pSS**

Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Antikörper) und Rheuma-Faktoren (RF) sind serologische Marker bei rheumatoider Arthritis. RF treten bei pSS häufig auf. Auch der positive Nachweis von Anti-CCP Antikörpern ist nicht beweisend für eine RA, da diese Autoantikörper auch bei pSS in einer beschriebenen Prävalenz von 2-7,5% vorkommen können [58].

Zum Ausschluss einer RA war festzustellen, dass 3 Patienten zwar eine Positivität der Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP hs® ORG 601, ELISA, Orgentec GmbH, Deutschland) und 11 Patienten einen positiven RF (IgM ORG 522M, ELISA, Orgentec GmbH, Deutschland) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufwiesen, jedoch röntgenologisch nachweisbare Erosionen am Hand- und Fußskelett trotz relativer langer Krankheitsdauer zu Studienbeginn nicht nachweisbar waren. Bei keinem der Studienteilnehmer wurde die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis zu irgendeinem Zeitpunkt während der Dauer der Erkrankung gestellt.

Außerdem wurden bei keinem Patienten die ACR- (früher ARA) Kriterien von 1987 für rheumatoide Arthritis erfüllt.

Eine Subanalyse dieser Patienten ergab keine anderen Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtkohorte: Dabei verbesserte sich der Mittelwert der druckschmerzhaften Gelenke (68-er Gelenkstatus) von 16,6 ( $\pm$  13,7) zu Behandlungsbeginn auf 10,0 ( $\pm$ 12,1) ( $p = 0,003$ ) bei Behandlungsende. Darüber hinaus verbesserte sich der Mittelwert der geschwollenen Gelenke im 66-er Gelenkstatus von 3,6 ( $\pm$  3,6) auf 1,5 ( $\pm$  3,6) ( $p = 0,007$ ). Zum Ende der Behandlung hatten deutlich mehr anti-CCP-Ak positive Patienten eine Reduktion von mindestens 2 druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken im 68/66 Gelenkstatus (jeweils 79% und 54%) als CCP-Ak negative Patienten.

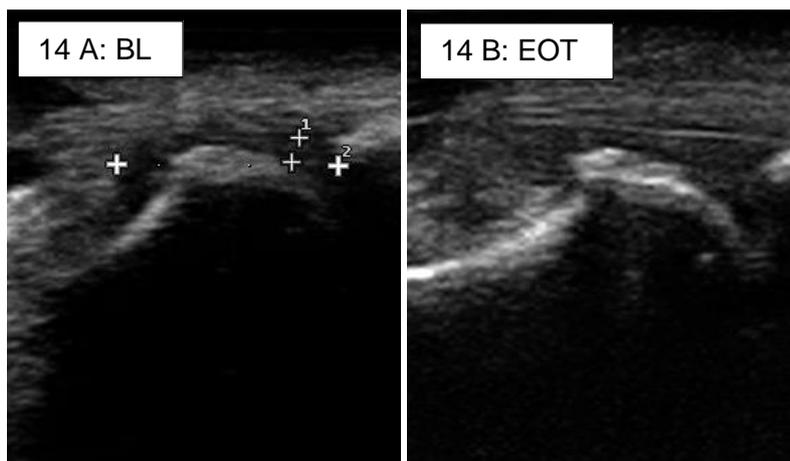
### 3.3.7. Arthrosonographie

Das am häufigsten arthrosonographisch untersuchte Gelenk war das Handgelenk, gefolgt vom MCP-Gelenk.

Mittels arthrosonographischer Untersuchung wurde bei 28 Patienten zu Behandlungsbeginn ein Erguss in mindestens einem der untersuchten Gelenke festgestellt und bei nur 12 Patienten zum Behandlungsende. Zu Behandlungsbeginn präsentierten 38,9% aller untersuchten Gelenke die Zeichen einer Synovitis Grad I und 4,4% Grad II. Eine Grad-III-Synovitis wurde bei keinem Patienten bei Behandlungsbeginn beobachtet. Zum Behandlungsende wurde jeweils bei 16,7%, 2,4% und 1,2% aller untersuchten Gelenke eine Grad I, II oder III Synovitis beobachtet. Die Abbildungen 14 A und 14 B zeigen ein Beispiel der arthrosonographisch festgestellten Verbesserung der Synovitis bei einem Patient.

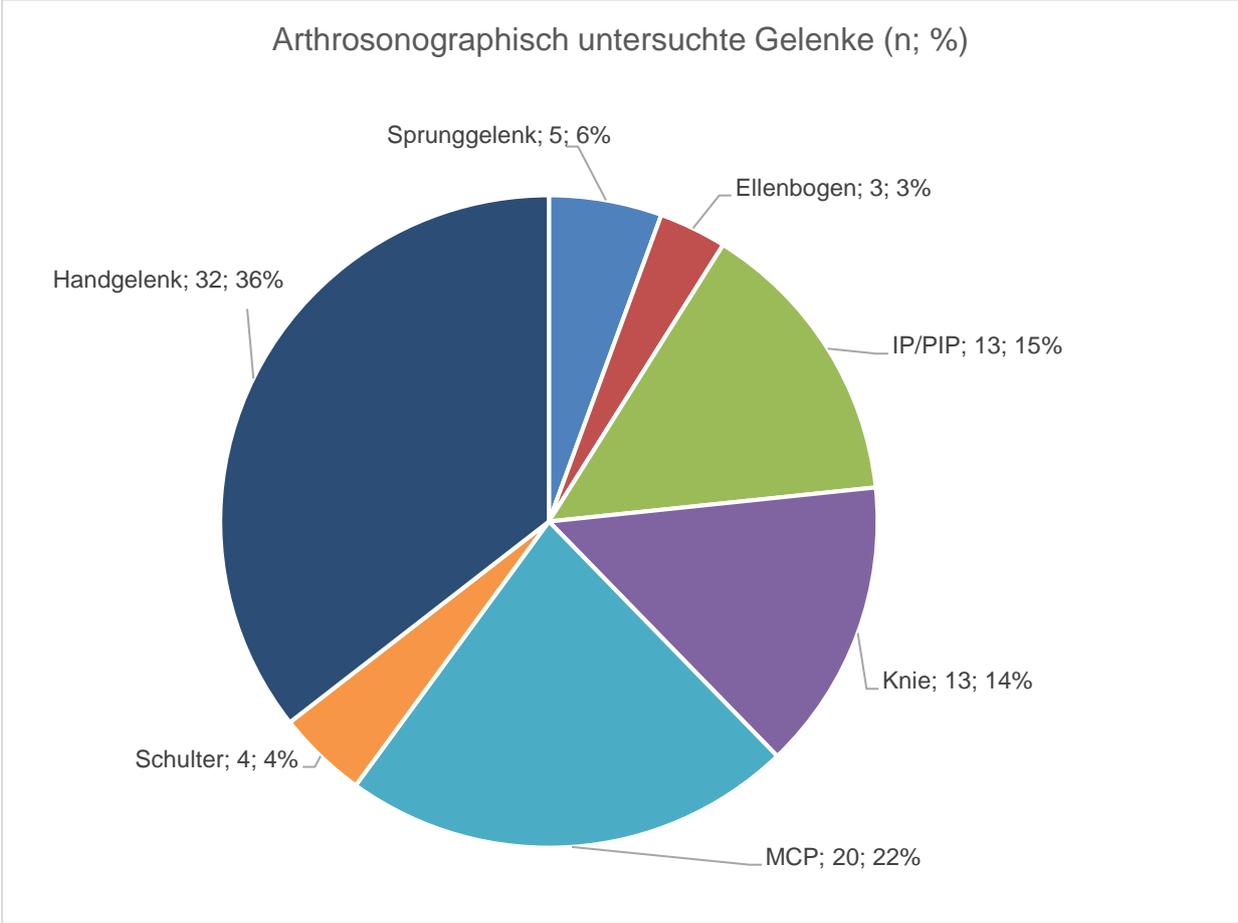
Eine erosive Arthritis und eine Tenosynovitis wurden jeweils bei zwei verschiedenen Patienten in je einem Gelenk beobachtet, mit konstantem Verlauf bis zum Behandlungsende. Bursitiden wurden in zwei Gelenken zum Behandlungsbeginn und in keinem Gelenk am Behandlungsende gesehen. Abbildungen 15 und 16 fassen diese Ergebnisse zusammen.

**Abbildung 14: Arthrosonographiebilder BL und EOT**



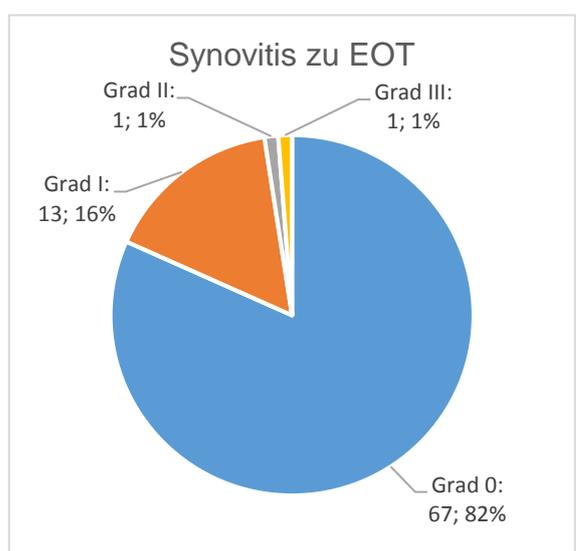
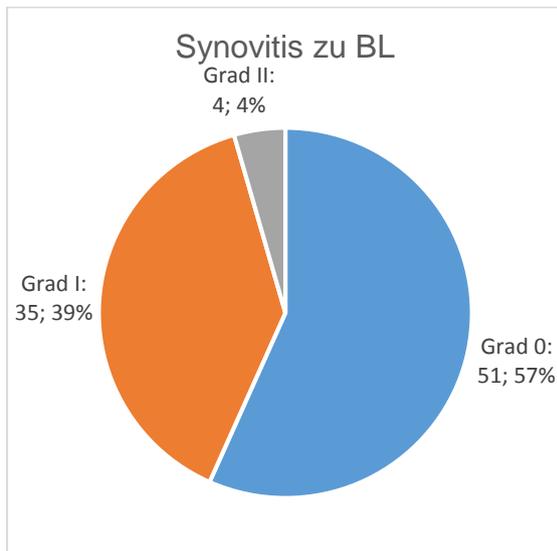
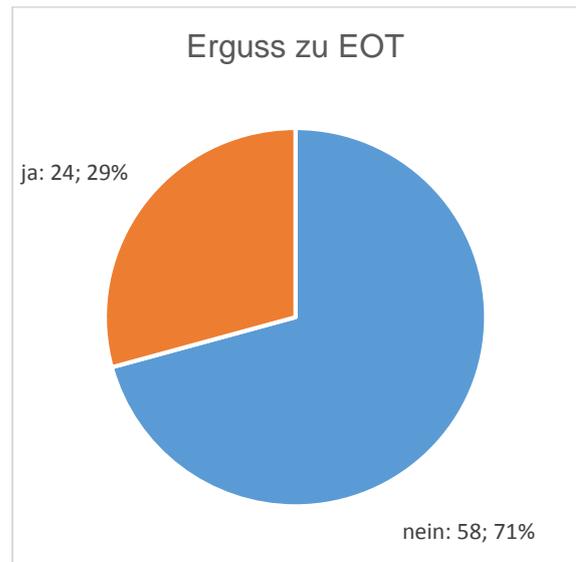
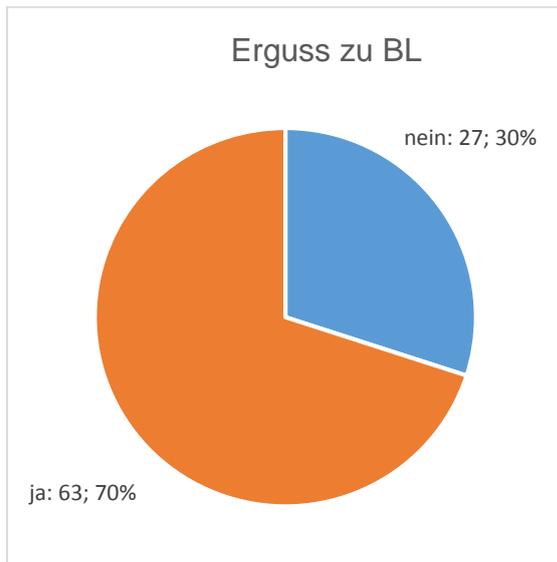
Abbildungen 14 A & 14 B: zeigen die Arthrosonographiebilder des MCP-Gelenks des zweiten Fingers eines Patienten. Eine Verbesserung der Synovitis von Grad 2 auf Grad 1 des Ergusses (echoarmes – schwarzes Areal) können hier gesehen werden.

**Abbildung 15: Arthrosonographisch untersuchte Gelenke**



Arthrosonographisch untersuchte Gelenke entsprechend den klinisch führenden Gelenken (n = Anzahl der untersuchten Gelenke; %)

**Abbildung 16: Ergussbildung und Synovitis**



Anzahl und prozentualer Anteil der Gelenke mit und ohne Ergussbildung oder Synovitis in der Arthrosonographie bei Behandlungsbeginn und Behandlungsende

### 3.4. Übersicht zur Wirksamkeit und Studienendpunkten

Die primären und sekundären Endpunkte der Studie sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7: Überblick der Ergebnisse**

	Alle Patienten/-innen (n = 30)		
	Baseline	EOT	p
TJC (/28), Mittelwert (SD)	10,7 (± 7,3)	6,8 (± 6,9)	0,001
TJC (/68), Mittelwert (SD)	16,2 (± 13,2)	10,4	0,002
SJC (/28), Mittelwert (SD)	2,7 (± 2,6)	1,0 (± 2,3)	< 0,001
SJC (/66), Mittelwert (SD)	3,2 (± 3,3)	1,3 (± 3,2)	< 0,001
DAS28 (CRP), Mittelwert (SD)	4,2 (± 0,9)	3,4 (± 1,4)	0,001
DAS28 (ESR), Mittelwert (SD)	5,1 (± 1,0)	4,3 (± 1,4)	< 0,001
ESSDAI (0-123), Mittelwert (SD)	5,5 (± 3,3)	3,9 (± 4,2)	0,022
ESSDAI-articular(0-3), Mittelwert (SD)	2 (± 0,53)	1 (± 0,96)	< 0,001
ArztVAS (0-100), Mittelwert (SD)	50,4 (± 13,4)	26,0 (± 19,1)	< 0,001
PatVAS (0-100), Mittelwert (SD)	58,7 (± 21,0)	53,2 (± 27,0)	0,249
PatSchmerzVAS (0-100), Mittelwert (SD)	63,2 (± 20,9)	52,5 (± 27,9)	0,094
Fatigue (0-100), Mittelwert (SD) <sup>1</sup>	28,7 (± 18,3)	32,2 (± 20,5)	0,350
SF-36 MHD, Mittelwert (SD)	39,3 (± 16,4)	42,2(± 20,5)	0,419
SF-36 PHD, Mittelwert (SD)	27,7 (± 15,1)	33,8 (± 20,2)	0,127
SF-36 total, Mittelwert (SD)	33,9 (± 15,0)	38,1 (± 21,0)	0,259
HAQ-DI, Mittelwert (SD)	1,3 (± 0,6)	1,2 (± 0,7)	0,372
CRP in mg/l, Mittelwert (SD)	2,9 (± 4,4)	3,0 (± 5,5)	0,780
BSG in mm/h, Mittelwert (SD)	28,7 (± 20,3)	30,9 (± 22,8)	0,268
Gamma-Globulin in %, Mittelwert (SD)	18,0 (± 4,9)	17,0 (± 4,4)	0,009
IgG in g/l, Mittelwert (SD)	12,9 (± 4,4)	12,4 (± 4,8)	0,360
Schirmer´s Test in mm, Mittelwert (SD)	10,3 (± 12,7)	10,8 (± 12,1)	0,820
Saxon´s Test in g, Mittelwert (SD)	1,9 (± 0,9)	1,9 (± 0,6)	0,925
Anti-Ro (SSA) 60kDa Ak in U/ml, Mittelwert	770,8	765,9	0,786
Anti-Ro (SSA) 52kDa Ak in U/ml, Mittelwert	508,1	483,0	0,400
Anti-La (SSB) Ak in U/ml, Mittelwert	222,0	206,9	0,048
RF (IgM) in U/ml	128,4	144,7	0,099
Gelenke mit Erguss (N = 90), n (%)	63 (70%)	31 (34,4%)	n. a.
Gelenke mit Synovitis (N = 90), n (%)	39 (43%)	18 (20%)	n. a.
Gelenke mit Erosion (N = 90), n (%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	n. a.

EOT, Behandlungsende (end of treatment); TJC, druckschmerzhaftes Gelenke (tender joint count); SD, Standardabweichung (standard deviation); SJC, geschwollene Gelenke (swollen joint count); DAS28, Krankheitsaktivitätsindex (disease activity score 28 joint count); CRP, C-reaktives Protein; BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit (erythrocyte sedimentation rate); ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Krankheitsaktivitätsindex (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index); ArztVAS, Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität; PatVAS, Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität; PatSchmerzVAS, Patienteneinschätzung des Schmerzes; SF-36, Short Form mit 36

Fragen, MHD, mentale Gesundheitsdomäne; PHD, physische Gesundheitsdomäne, HAQ-DI, Funktionskapazität (health assessment questionnaire disability index); mg/l, Milligramm pro Liter; mm/h, Millimeter pro Stunde; g/l, Gramm pro Liter; mm, Millimeter; g, Gramm; U/ml, Einheiten (units) pro Milliliter; IgG, Immunglobulin Typ G; Anti-SSA, Sjögren's syndrome A; Anti-SSB; Sjögren's syndrome B; Ak, Antikörper; RF (IgM), Rheuma Faktor Immunglobulin Typ M; n. a., nicht anwendbar.

<sup>1</sup>abgeleitet von der Vitalitätskomponente im SF-36.

### **3.5. Medikamentensicherheit**

Es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsaspekte beobachtet. Von den 30 randomisierten Patienten berichteten alle mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Gastrointestinale Beschwerden waren die häufigsten UEs. Alle UEs wurden von den Prüfarzten als mild oder moderat eingeschätzt, mit Ausnahme eines schweren UEs (arterielle Hypertonie). Diese Patientin mit bekannter stabiler arterieller Hypertonie wurde zum Studieneinschluss mit einem Antihypertensivum behandelt. Nach 14-tägiger Einnahme von CyA entwickelte sie eine hypertensive Exazerbation, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte. Nach dem Absetzen der CyA-Einnahme und der Optimierung der antihypertensiven Behandlung normalisierten sich die Blutdruckwerte ohne Folgeerscheinungen.

Infektionen von mildem oder moderatem Schweregrad traten 13-mal bei 10 Patienten auf. Die häufigsten Infektionen betrafen die oberen Atemwege, gefolgt von Herpes simplex der Lippen. Tabelle 8 zeigt Details zu den unerwünschten Ereignissen.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten nach einem Peer-Review-Prozess in der Zeitschrift *Clinical Rheumatology* Ausgabe 35, Heft 9 publiziert werden [59].

**Tabelle 8: Inzidenz von unerwünschten Ereignisse**

SOC	Häufigkeit des UE (n)	Prozentuale Häufigkeit der UEs	Anzahl der Patienten (n)	Prozentualer Anteil der Patienten
Gastrointestinale Beschwerden	41	21,5	21	70
Muskuloskeletale und Bindegewebserkrankungen (inkl. Muskelkrämpfe)	29	15,2	20	66,7
Erkrankungen des Nervensystems	23	12,0	16	53,3
Haut und Erkrankung des subkutanen Gewebes	18	9,4	10	33,3
Laborauffälligkeiten	16	8,4	13	43,3
Gefäßerkrankungen	14	7,3	11	36,7
Infektionen und Seuchen	13	6,8	9	30
Allgemeine Erkrankungen	12	6,3	12	40
Augenerkrankungen	5	2,6	4	13,3
Verletzung, Vergiftung, prozedurale Komplikationen	4	2,1	3	10
Respiratorische, thorakale, mediastinale Erkrankungen	4	2,1	4	13,3
Renale und Harnwegserkrankungen	3	1,6	3	10
Psychiatrische Erkrankungen	3	1,6	3	10
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	1,0	2	10
Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen	2	1,0	2	6,7
Herzkrankungen	1	0,5	1	3,3
Neubildungen gutartig, bösartig und unspezifisch (einschließlich Zysten und Polypen)	1	0,5	1	3,3
gesamt	191	100		

Inzidenz von unerwünschten Ereignisse (UEs) nach primären Organklasse System (System Organ Class – SOC) [60], % von UEs, n und % der Patienten.

#### 4. Diskussion

In dieser open-label-Studie mit niedrig-dosiertes Cyclosporin A, einem bewährten, nicht-biologischen DMARD, konnte erstmals ein positiver Effekt auf die artikuläre Beteiligung beim pSS gezeigt werden. Dies wurde in erster Linie durch objektive Ergebnisse, wie die Zahl der druckschmerzhaften und/oder der geschwollenen Gelenke (28-er und 68/66-er Gelenkstatus) und die Verbesserung der Krankheitsaktivität, gemessen am DAS28, dokumentiert. Darüber hinaus bestätigen die arthrosonographischen Ergebnisse die Auswirkungen auf die Gelenkbeteiligung durch Reduktion von Ergussbildung und Synovitis zum Behandlungsende.

Ein Einfluss auf andere Parameter der Erkrankung, wie z.B. pulmonale, renale oder neurologische Aspekte, wurde nicht untersucht, da Patienten mit schwerer Organmanifestation nicht in diese Pilotstudie eingeschlossen werden sollten. Der niedrig bis moderate ESSDAI-Wert zum Studieneintritt (Mittelwert 5,5) erklärt möglicherweise, dass sich im Verlauf keine relevante ESSDAI-Verbesserung ergab. Im globalen ESSDAI werden Laborparameter und klinische Manifestationen einbezogen, die teilweise auch gleichzeitig eine schwere Organmanifestation spiegeln und somit ein Ausschlusskriterium für diese Studie darstellten. Beispiel hierfür waren eine geforderte normale Kreatinin Clearance für die renale Domäne, adäquate hämatologische Befunde für die entsprechende Domäne, keine relevante kardialen, pulmonalen oder neurologischen Beteiligungen. Patienten mit solch schwereren Organmanifestationen sollten nicht in dieser Pilotstudie eingeschlossen werden. Zusammengefasst war somit die Kategorie im ESSDAI relevant, die auch als Hauptstudienziel erfasst wurde, nämlich die muskuloskelettale Domäne. So zeigte sich bei 19 Patienten eine signifikante Verbesserung in dieser artikulären ESSDAI-Domäne, bei 8 Patienten keine Veränderung, bei keinem Patienten zeigte sich eine bedeutsame Verschlechterung.

Bezüglich der Selbsteinschätzungen der Patienten (PRO's) konnten keine bedeutsamen Veränderungen festgestellt werden. Es ist aber bekannt, dass klinische Scores und Patienten-Einschätzungen bei Patienten mit pSS schlecht korrelieren [61]. Eine mögliche Erklärung zu dem Unterschied zwischen Patienten- und Arzt-abhängigen Einschätzungen ist der Einfluss des Open-Label-Designs.

Die relativ lange Erkrankungsdauer (Mittelwert 6,1 Jahre, bis zu 21 Jahre Krankheitsdauer) und eine kurze Behandlungsdauer können als Gründe für die ausbleibenden therapeutischen Effekte mit Bezug auf die Sicca-Symptomatik angenommen werden. Dabei ist bekannt, dass eine längere Krankheitsdauer mit strukturellen Veränderungen der exokrinen Drüsen einhergeht, die weniger sekretorisches Potenzial aufweisen [62].

In den letzten Jahren rückte das pSS in den Fokus neuer Therapieentwicklungen. So wurden insbesondere verschiedene Biologika-Therapien bei pSS untersucht. In einer offenen 12-wöchigen Studie mit Infliximab, einem i. v. zu applizierenden TNF-Alpha-Antikörper, zeigten die Patienten eine signifikante Verbesserung in klinischen und funktionellen Parameter. So verbesserten sich globale Einschätzungen, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Speichelproduktion, Tränenproduktion, Anzahl der schmerzhaften Gelenken, Fatigue und Sicca-Symptomatik [63]. Auch die Verlängerungsstudie bewies diese Verbesserung [64]. Leider konnten diese Erfolge nicht in einer anschließenden randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt werden [65]. In Studien mit Etanercept, einem s. c. TNF-alpha Inhibitor, fanden sich keine Hinweise auf eine Wirksamkeit bei pSS [66, 67]. Interferon-alpha wurde in einer offenen Studie untersucht, die Hinweise auf eine Besserung der Speichelproduktion und Augentrockenheit-Symptome ergab [68]. In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden [69].

Anders sieht es bei den B-Zell gerichteten Therapien aus. Der Anti-CD20 Antikörper Rituximab hat sich im Vergleich zu konventionellen DMARDs in einer Studie als gut wirksam zur rascheren Reduktion der systemischen Aktivität gezeigt [24] und in einem Register mit 86 Patienten, welche über einem Zeitraum von 5 Jahren beobachtet wurden, deutliche Ansprechraten ergeben [70]. Allerdings wurden auch unter dieser Therapie keine Effekte auf die Symptome der Sicca-Beschwerden, Fatigue und Schmerz festgestellt [71, 72]. Der Anti-CD22 Antikörper Epratuzumab wurde in einer offenen Studie mit Patienten, welche eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 2,9 Jahren (zwischen 1 und 16 Jahren) hatten, untersucht, wobei sich VAS, Schirmer-Test und Speichelproduktion verbesserten [73]. Die Inhibition vom B-Zell aktivierenden Faktor (BAFF) mit Belimumab wurde ebenfalls in einer offenen Studie untersucht, mit Nachweis einer 37%igen Verbesserung der Sicca Symptomatik sowie einer 23%igen Verbesserung

der Fatigue. Weiterhin zeigten die Arzt-VAS und die biologische Komponente des ESSDAIs eine deutliche Verbesserung [26]. Diese Effekte müssen nun in kontrollierten Studien bestätigt werden. Auch eine Studie mit dem T-Zell gerichteten Abatacept zeigte eine Besserung im ESSDAI, in der Sicca-Symptomatik und eine Reduktion von Immunglobulin Typ G sowie Rheumafaktor, jedoch keinen Effekt auf Speichel- und Tränenproduktion [27].

Konventionelle DMARDs wurden bisher nur in kleinen Patientenpopulationen mit refraktärer moderater systemischen Beteiligung, insbesondere Arthritis, kutane Purpura und nicht schwerwiegende periphere Neuropathie oder interne Organe untersucht. Wie in unserer Studie war der Einfluss auf die Sicca-Symptomatik gering [20].

Es ist zu bedenken, dass dies eine offene Pilotstudie war und allgemeine Symptome sich im Laufe der Zeit bei diesen Krankheitsbild spontan verändern. Da die Patienten während einer aktiven Krankheitsphase rekrutiert wurden, könnte die beobachtete Verbesserung auch durch die normale Variation der Intensität der Symptome beeinflusst worden sein. Da in dieser Pilotstudie auf eine randomisierte Kontrollgruppe verzichtet wurde und nur eine geringe Anzahl von Patienten (n = 22), die Behandlung vollendeten, ist eine anschließende Bestätigung dieser Befunde in einer Placebo-kontrollierten Studie notwendig. Bei den dann durchzuführenden Gelenkuntersuchungen könnten auch ein unabhängiger Gelenkuntersucher in Erwägung gezogen werden, um den Bias des behandelnden Arztes zu vermindern.

Zusammenfassend zeigte diese Pilotstudie, dass die Behandlung mit CyA bei pSS-Patienten mit Gelenkbeteiligung wirksam ist, indem die Anzahl der druckschmerzhaften und/oder geschwollenen Gelenke signifikant verringert wurde. Die sonographischen Befunde und die Verbesserung der Krankheitsaktivität, gemessen durch den DAS28, bestätigen die guten therapeutischen Effekte von CyA auf die artikulären Symptome. Es wurden dagegen keine Veränderungen für die Speicheldrüsen- und Tränenfunktion, für die Fatigue, für die Funktionalität und bei der Patienteneinschätzung für Schmerz- und Krankheitsaktivität, festgestellt.

Zusammengefasst ist das Potential der konventionellen DMARD-Therapien noch nicht ausreichend untersucht. Diese Pilotstudie zeigte, dass niedrig-dosiertes CyA bei Patienten mit pSS und Gelenkbeteiligung positive Behandlungseffekte erzielen kann. Das

Nebenwirkungsprofil der Substanz ist bekannt und tolerabel. Für niedrigdosiertes CyA bei Gelenkbeteiligung im Rahmen eines pSS stimmen die Ergebnisse dieser open-label Studie zuversichtlich und sollten somit in kontrollierten Studien weiter untersucht werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Archives of internal medicine* 2004;164 12: 1275-84.
2. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology* 2014;6: 247-55.
3. Westhoff G, Zink A. [Epidemiology of primary Sjorgren's syndrome]. *Z Rheumatol* 2010;69 1: 41-9.
4. Dankof A, Morawietz L, Feist E. [Labial salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome]. *Der Pathologe* 2006;27 6: 416-21.
5. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, Ogale S, McLean L. Oral involvement in primary Sjogren syndrome. *Journal of the American Dental Association (1939)* 2008;139 12: 1592-601.
6. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366 9482: 321-31.
7. Amezcua-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A, Rodriguez-Henriquez P, Solano C, Hernandez-Diaz C, Castillo-Martinez D, Ventura-Rios L, Gutierrez M, Pineda C. Joint involvement in primary Sjogren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis". *BioMed research international* 2013;2013: 640265.
8. Mohammed K, Pope J, Le Riche N, Brintnell W, Cairns E, Coles R, Bell DA. Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjogren's syndrome: clinical, serologic, and HLA analysis. *J Rheumatol* 2009;36 9: 1937-42.
9. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60 5: 467-72.
10. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29 5: 296-304.
11. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome: A Clinical, Functional, and Histologic Study. *Chest* 1985;88 2: 226-9.
12. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jimenez-Alonso J, Mico ML, Beltran J, Belenguer R, Pallares L. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87 4: 210-9.
13. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, Kobayashi S, Hashimoto H. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathol Int* 2005;55 2: 70-6.

14. Delalande S, de Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo J-P, Vermersch P, Hatron P-Y. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: A Study of 82 Patients. *Medicine* 2004;83 5: 280-91.
15. Feist E, Hermann KG, Dankof A. [Vasculopathy in Sjogren's syndrome]. *Z Rheumatol* 2009;68 4: 305-11.
16. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9 9: 544-56.
17. Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bove A, Kostov BA, Ramos-Casals M. Primary Sjogren syndrome: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2013;14 3: 279-89.
18. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *Jama* 2010;304 4: 452-60.
19. Drosos A. Cyclosporin A in primary Sjögren Syndrome a double-blind study. 1986.
20. Gheitasi H, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A, Rascon FJ, Qanneta R, Perez-Alvarez R, Ripoll M, Akasbi M, Pinilla B, Bosch JA, Nava-Mateos J, Diaz-Lopez B, Morera-Morales ML, Retamozo S, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. How are we treating our systemic patients with primary Sjogren syndrome? Analysis of 1120 patients. *International immunopharmacology* 2015.
21. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25 5: 896-9.
22. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 5: 555-8.
23. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, van Roon JA, Bijlsma JW. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66 8: 1026-32.
24. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, Pantano I, Liakouli V, Alvaro S, Alunno A, Manzo A, Ciccia F, Gerli R, Triolo G, Giacomelli R. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis research & therapy* 2013;15 5: R172.
25. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, Spijkervet FK, Vissink A, Bootsma H. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71 8: 1297-302.
26. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, Desmoulins F, Nocturne G, Ravaud P, De Vita S. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015;74 3: 526-31.

27. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, Spijkervet FK, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, Bulthuis-Kuiper J, Brouwer E, Arends S, Bootsma H. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis* 2014;73 7: 1393-6.
28. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12 8: 456-71.
29. Das Immunsuppressivum Ciclosporin. 2012. [accessed August 1. 2016 at: [https://www.my-cme.de/wp-content/uploads/arzt\\_immunsuppressivum\\_ciclosporin.pdf](https://www.my-cme.de/wp-content/uploads/arzt_immunsuppressivum_ciclosporin.pdf)]
30. Fachinformation Sandimmun optoral. 2011. [accessed August 1. 2016 at:
31. Pharmacology and side effects of cyclosporine and tacrolimus. *Treatment Issues in Rheumatology* 2015. [accessed 30. Jun. 2015 at: <http://www.uptodate.com/contents/search?search=ciclosporine+a>]
32. Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. 2016. [accessed January 5. 2017 at: <https://www.embryotox.de/ciclosporin.html>]
33. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30 2: 141-79.
34. Ogasawara H, Murashima A, Kaneko H, Hishikawa T, Tokano Y, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S. Effect of low-dose cyclosporin treatment on interstitial pneumonitis associated with Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1998;37 3: 348-9.
35. Ogasawara H, Sekiya M, Murashima A, Hishikawa T, Tokano Y, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S. Very low-dose cyclosporin treatment of steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1998;17 2: 160-2.
36. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Geidel H, Hafstrom I, Kaltwasser JP, Leirisalo-Repo M, Manger B, Laasonen L, Markert ER, Prestele H, Kurki P. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998;37 8: 874-82.
37. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61 6: 554-8.
38. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38 1: 44-8.
39. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, Baron G, Le Guern V, Devauchelle-Pensec V, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, Tzioufas A, Gottenberg J-E, Solans Laqué R, Mandl T, Hachulla E, Sivils KL, Ng W-F, Fauchais A-L,

Bombardieri S, Priori R, Bartoloni E, Goeb V, Praprotnik S, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravaud P, Meiners P, Brito-Zerón P, Vitali C, Mariette X. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014.

40. Seror R, Ravaud P, Bowman S, Baron G, Tzioufas A, Theander E, Gottenberg J-E, Bootsma H, Mariette X, Vitali C. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69 6: 1103-9.

41. Kuipers J G ZH, Köhler L ed. *Medal Rheumatology*.

42. Hays RS. *THE RAND 36-ITEM HEALTH SURVEY 1.0*. 1993.

43. Bauer JB, B; Wandl, U. *Längsschnittstudie mit dem SF-36*. 2012.

44. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30 6: 473-83.

45. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review of scales in use. *Arthrit Rheum-Arthr* 2007;57 3: 429-39.

46. Vitale S, Schein O. Qualitative research in functional vision. *Int Ophthalmol Clin* 2003;43: 17 - 30.

47. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis and rheumatism* 1985;28 10: 1128-32.

48. de Vet HC, Beckerman H, Terwee CB, Terluin B, Bouter LM. Definition of clinical differences. *J Rheumatol* 2006;33 2: 434; author reply 5.

49. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35 4: 745-57, vii-viii.

50. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Annals of emergency medicine* 2001;38 6: 633-8.

51. Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Annals of emergency medicine* 1996;27 4: 485-9.

52. Seror R, Theander E, Bootsma H, Bowman SJ, Tzioufas A, Gottenberg J-E, Ramos-Casals M, Dörner T, Ravaud P, Mariette X, Vitali C. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 2014;51 0: 51-6.

53. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II),

Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11: S4-13.

54. Busija LP, E;. Measures of Health Status and Quality of Life. *Arthritis Care & Research* 2011.

55. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Avina-Zubieta JA, Lacaille D, Lehman AJ, Ensworth S, Kopec J, Esdaile JM, Liang MH. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35 4: 635-42.

56. Pillemer SR, Smith J, Fox PC, Bowman SJ. Outcome measures for Sjogren's syndrome, April 10-11, 2003, Bethesda, Maryland, USA. *J Rheumatol* 2005;32 1: 143-9.

57. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows VA, NY: IBM Corp. .

58. Gottenberg J-E, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64 1: 114-7.

59. Kedor C, Zernicke J, Hagemann A, Gamboa LM, Callhoff J, Burmester G-R, Feist E. A phase II investigator-initiated pilot study with low-dose cyclosporine A for the treatment of articular involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2016;35 9: 2203-10.

60. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009. [accessed April 7 2015 at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)]

61. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dorner T, Bootsma H, Tzioufas A, Solans-Laque R, Mandl T, Gottenberg JE, Hachulla E, Sivils KL, Ng WF, Fauchais AL, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Saraux A, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravaud P, Vitali C, Mariette X, Bowman SJ, Force ESsT. Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74 5: 859-66.

62. Pijpe J, Kalk WWI, Bootsma H, Spijkervet FKL, Kallenberg CGM, Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66 1: 107-12.

63. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis and rheumatism* 2001;44 10: 2371-5.

64. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-year followup. *Arthritis and rheumatism* 2002;46 12: 3301-3.

65. 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 Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis and rheumatism* 2004;50 4: 1270-6.
66. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis and rheumatism* 2004;50 7: 2240-5.
67. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31 1: 96-101.
68. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19 8: 943-51.
69. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis and rheumatism* 2003;49 4: 585-93.
70. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, Pertuiset E, Kaplanski G, Chiche L, Berthelot JM, Gombert B, Goupille P, Marcelli C, Feuillet S, Leone J, Sibilia J, Zarnitsky C, Carli P, Rist S, Gaudin P, Salliot C, Piperno M, Deplas A, Breban M, Lequerre T, Richette P, Ghiringhelli C, Hamidou M, Ravaud P, Mariette X. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72 6: 1026-31.
71. St Clair EW, Levesque MC, Prak ET, Vivino FB, Alappatt CJ, Spychala ME, Wedgwood J, McNamara J, Moser Sivils KL, Fisher L, Cohen P. Rituximab therapy for primary Sjogren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis and rheumatism* 2013;65 4: 1097-106.
72. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Gottenberg JE, Chiche L, Hachulla E, Hatron PY, Goeb V, Hayem G, Morel J, Zarnitsky C, Dubost JJ, Pers JO, Nowak E, Saraux A. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2014;160 4: 233-42.
73. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, Pradier O. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis research & therapy* 2006;8 4: R129.
74. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, Gottenberg JE, Bootsma H, Mariette X, Vitali C. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69 6: 1103-9.

## 6.1. Anhang 1: 2002 europäisch-amerikanische Klassifikationskriterien für pSS

Eine „Amerikanisch-Europäische Konsensusgruppe“ hat die im Jahr 1993 vorgelegten und in 1996 validierten Kriterien erneut überarbeitet und einige Modifikationen eingefügt sowie klarere Regeln für die Klassifikation der Patienten mit primärem und sekundärem Sjögren-Syndrom erstellt. Weiterhin wurden die Ausschlusskriterien überarbeitet, sodass 2002 revidierte internationale Klassifikationskriterien für das Sjögren-Syndrom vorliegen [37].

### Internationale Kriterien für das Sjögren-Syndrom

<b>1. Augensymptome: Eine positive Antwort auf eine der folgenden Fragen:</b>
---

Leiden Sie täglich an anhaltend trockenen Augen seit mindestens 3 Monaten?
--

Haben Sie wiederholt ein Sand- oder Fremdkörpergefühl in den Augen?
---

Verwenden Sie mehr als 3-mal täglich Tränenersatzlösung?
--

<b>2. Orale Symptome: Eine positive Antwort auf eine der folgenden Fragen:</b>
--

Haben Sie seit mehr als 3 Monaten täglich das Gefühl, einen trockenen Mund zu haben?
--

Haben Sie als Erwachsener wiederholt oder anhaltend geschwollene Speicheldrüsen?
--

Trinken Sie oft beim Essen, um trockene Speisen besser schlucken zu können?
---

<b>3. Augenbefunde: Ein objektiver Nachweis der Augenbeteiligung liegt vor, wenn einer der folgenden Befunde positiv ist:</b>
---

Schirmer-I-Test, durchgeführt ohne Anästhesie (5 min),
--

Bengalrosascore oder andere entsprechende Score 4 nach dem Van-Bijsterveld-Score.
---

**4. Histopathologie:** Durch einen Histopathologieexperten nachgewiesene fokale lymphozytäre Sialoadenitis der kleinen Speicheldrüsen mit einem Fokusscore 1, der durch die Anzahl der lymphozytären Foci (mehr als 50 Lymphozyten) pro 4 mm<sup>2</sup> glandulären Gewebes definiert wird.

**5. Speicheldrüsenbeteiligung: Der objektive Nachweis einer Speicheldrüsenbeteiligung ist definiert durch mindestens einen positiven Befund der folgenden Tests:**

unstimulierter Speichelfluss (1,5 ml/15 min),

Parotissialografie mit Nachweis einer diffusen Sialektasie ohne Hinweis auf einen Verschluss des Speicheldrüsenhauptgangs,

Speicheldrüsenzintigrafie mit verspätetem Uptake, reduzierter Konzentration und/oder verlängerter Exkretion des Tracers.

**6. Autoantikörper: serologischer Nachweis der folgenden Autoantikörper:**

Autoantikörper gegen Ro (SS-A) oder La (SS-B) oder gegen beide

**Ausschlusskriterien:**

Zustand nach Kopf- oder Halsbestrahlungstherapie,

Hepatitis-C-Infektion,

AIDS,

vorbestehendes Lymphom,

Sarkoidose,

Graft-vs.-host-Erkrankung,

Gebrauch von anticholinergen Pharmaka (Zeitabstand der Einnahme kürzer als ein Vierfaches der Halbwertszeit des Pharmakons).

**Auswertung:**

Primäres Sjögren-Syndrom (ohne potenziell assoziierte Erkrankungen) wenn 4 von 6 Kriterien positiv sind unter Einschluss von entweder Kriterium 4 oder 6 (Sensitivität 89,5%, Spezifität 95,2%).

## 6.2. Anhang 2: DAS28

DAS28 ist ein Aktivitätsscore, welcher für die Beurteilung der Krankheitsaktivität und Therapieerfolg der rheumatoiden Arthritis validiert wurde und verwendet wird. Die Berechnung erfolgt mittels folgender Formel:

$$\text{DAS28 (BSG)} = (0,28 \times \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} + 0,56 \times \sqrt{\text{Anzahl schmerzhafter Gelenke}} + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{PatVAS (in mm)})$$

$$\text{DAS28 (CRP)} = (0,28 \times \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} + 0,56 \times \sqrt{\text{Anzahl schmerzhafter Gelenke}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times \text{PatVAS (in mm)})$$

Der Wert kann zwischen 0 und ca. 9 liegen. Je niedriger dieser Wert ist, desto niedriger die Krankheitsaktivität [38].

	<b>Reduktion DAS &gt;1,2</b>	<b>Reduktion DAS &gt;0,6 und ≤1,2</b>	<b>Reduktion DAS ≤0,6</b>
<b>DAS ≤3,2</b>	<b>gut</b>	<b>mittelmäßig</b>	<b>mittelmäßig</b>
<b>3,2 &lt; DAS ≤ 5,1</b>	<b>mittelmäßig</b>	<b>mittelmäßig</b>	<b>ungenügend</b>
<b>DAS &gt; 5,1</b>	<b>mittelmäßig</b>	<b>ungenügend</b>	<b>ungenügend</b>

## 6.3. Anhang 3: EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index

Der ESSDAI ist ein speziell für das primäre Sjögren-Syndrom entwickelter Aktivitätsindex. Bei diesem Verfahren wird eine ärztliche Einschätzung der Aktivität von 12 körperlichen Domänen bzw. Organsystemen (Konstitution, Lymphknoten, Drüsen, Gelenke, Haut, Lungen, Nieren, Muskeln, Peripheres Nervensystem, Zentralnervensystem, Blut, biologische Marker zur B-Zell-Aktivität) vorgenommen. Hierbei schätzt der untersuchende Arzt die Aktivität der jeweiligen Domäne auf einer numerischen Skala von 0 (keine Aktivität) bis 3 (hohe Aktivität) ein. Dafür sind deskriptiv die Kriterien für die Evaluierung vorgegeben. Zur Errechnung der Gesamtpunktzahl muss die unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Domänen beachtet werden [74]. Details sind in der folgenden Übersicht zu entnehmen:

<b>Domain</b>	<b>activity-level</b>	<b>description</b>
<b>Constitutional [3]</b>  <i>Exclusion of fever of infectious origin and voluntary weight loss</i>	No = 0	Absence of the following symptoms
	Low = 1	Mild or intermittent fever (37.5°-38.5°C) / night sweats and/or involuntary weight loss of 5 to 10% of body weight
	Moderate = 2	Severe fever (> 38.5°C) / night sweats and/or involuntary weight loss of > 10% of body weight
<b>Lymphadenopathy [4]</b>  <i>Exclusion of infection</i>	No = 0	Absence of the following features
	Low = 1	Lymphadenopathy ≥ 1 cm in any nodal region or ≥ 2 cm in inguinal region
	Moderate = 2	Lymphadenopathy ≥ 2 cm in any nodal region or ≥ 3 cm in inguinal region, and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)
	High = 3	Current malignant B-cell proliferative disorder
<b>Glandular [2]</b>  <i>Exclusion of stone or infection</i>	No = 0	Absence of glandular swelling
	Low = 1	Small glandular swelling with enlarged parotid (≤ 3 cm), or limited submandibular or lachrymal swelling
	Moderate = 2	Major glandular swelling with enlarged parotid (> 3 cm), or important submandibular or lachrymal swelling
<b>Articular [2]</b>  <i>Exclusion of osteoarthritis</i>	No = 0	Absence of currently active articular involvement
	Low = 1	Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min)
	Moderate = 2	1 to 5 (of 28 total count) synovitis
	High = 3	≥ 6 (of 28 total count) synovitis
<b>Cutaneous [3]</b>  <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage</i>	No = 0	Absence of currently active cutaneous involvement
	Low = 1	Erythema multiforma
	Moderate = 2	Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus
	High = 3	Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis
<b>Pulmonary [5]</b>  <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage, or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use etc.)</i>	No = 0	Absence of currently active pulmonary involvement
	Low = 1	Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography Or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease with: No breathlessness and normal lung function test.
	Moderate = 2	Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath on exercise (NHYA II) or abnormal lung function tests restricted to: 70% >DLCO≥ 40% or 80%>FVC≥60%
	High = 3	Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath at rest (NHYA III, IV) or with abnormal lung function tests: DLCO< 40% or FVC< 60%
<b>Renal [5]</b>  <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage, and renal involvement not related to the disease. If biopsy has been performed, please rate activity based on histological features first</i>	No = 0	Absence of currently active renal involvement with proteinuria< 0.5 g/d, no hematuria, no leukocyturia, no acidosis, or long-lasting stable proteinuria due to damage
	Low = 1	Evidence of mild active renal involvement, limited to tubular acidosis without renal failure or glomerular involvement with proteinuria (between 0.5 and 1 g/d) and without hematuria or renal failure (GFR ≥60 ml/min)
	Moderate = 2	Moderately active renal involvement, such as tubular acidosis with renal failure (GFR <60 ml/min) or glomerular involvement with proteinuria between 1 and 1.5 g/d and without hematuria or renal failure (GFR ≥60 ml/min) or histological evidence of extra-membranous glomerulonephritis or important interstitial lymphoid infiltrate
	High = 3	Highly active renal involvement, such as glomerular involvement with proteinuria >1.5 g/d or hematuria or renal failure (GFR <60 ml/min), or histological evidence of proliferative glomerulonephritis or cryoglobulinemia related renal involvement

<b>Muscular [6]</b>  <i>Exclusion of weakness due to corticosteroids</i>	No = 0	Absence of currently active muscular involvement
	Low = 1	Mild active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with no weakness and creatine kinase ( $N < CK \leq 2N$ )
	Moderate = 2	Moderately active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with weakness (maximal deficit of 4/5), or elevated creatine kinase ( $2N < CK \leq 4N$ )
	High = 3	Highly active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with weakness (deficit $\leq 3/5$ ) or elevated creatine kinase ( $>4N$ )
<b>PNS [5]</b>  <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease</i>	No = 0	Absence of currently active PNS involvement
	Low = 1	Mild active peripheral nervous system involvement, such as pure sensory axonal polyneuropathy shown by NCS or trigeminal (V) neuralgia
	Moderate = 2	Moderately active peripheral nervous system involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with maximal motor deficit of 4/5, pure sensory neuropathy with presence of cryoglobulinemic vasculitis, ganglionopathy with symptoms restricted to mild/moderate ataxia, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with mild functional impairment (maximal motor deficit of 4/5 or mild ataxia), Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)
	High = 3	Highly active PNS involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with motor deficit $\leq 3/5$ , peripheral nerve involvement due to vasculitis (mononeuritis multiplex etc.), severe ataxia due to ganglionopathy, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with severe functional impairment: motor deficit $\leq 3/5$ or severe ataxia
<b>CNS [5]</b>  <i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage or CNS involvement not related to the disease</i>	No = 0	Absence of currently active CNS involvement
	Low = 1	Moderately active CNS features, such as cranial nerve involvement of central origin, optic neuritis or multiple sclerosis-like syndrome with symptoms restricted to pure sensory impairment or proven cognitive impairment
	High = 3	Highly active CNS features, such as cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischemic attack, seizures, transverse myelitis, lymphocytic meningitis, multiple sclerosis-like syndrome with motor deficit.
<b>Hematological [2]</b>  <i>For anemia, neutropenia, and thrombopenia, only auto-immune cytopenia must be considered Exclusion of vitamin or iron deficiency, drug-induced cytopenia</i>	No = 0	Absence of auto-immune cytopenia
	Low = 1	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ( $1000 < \text{neutrophils} < 1500/\text{mm}^3$ ), and/or anemia ( $10 < \text{hemoglobin} < 12 \text{ g/dl}$ ), and /or thrombocytopenia ( $100,000 < \text{platelets} < 150,000/\text{mm}^3$ ) Or lymphopenia ( $500 < \text{lymphocytes} < 1000/\text{mm}^3$ )
	Moderate = 2	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ( $500 \leq \text{neutrophils} \leq 1000/\text{mm}^3$ ), and/or anemia ( $8 \leq \text{hemoglobin} \leq 10 \text{ g/dl}$ ), and/or thrombocytopenia ( $50,000 \leq \text{platelets} \leq 100,000/\text{mm}^3$ ) Or lymphopenia ( $\leq 500/\text{mm}^3$ )
	High = 3	Cytopenia of auto-immune origin with neutropenia ( $\text{neutrophils} < 500/\text{mm}^3$ ), and/or or anemia ( $\text{hemoglobin} < 8 \text{ g/dl}$ ) and/or thrombocytopenia ( $\text{platelets} < 50,000/\text{mm}^3$ )
<b>Biological [1]</b>	No = 0	Absence of any of the following biological feature
	Low = 1	Clonal component and/or hypocplementemia (low C4 or C3 or CH50) and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level between 16 and 20 g/L
	Moderate = 2	Presence of cryoglobulinemia and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level $> 20 \text{ g/L}$ , and/or recent onset hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level ( $< 5 \text{ g/L}$ )
CIDP= chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CK= creatine kinase; CNS= central nervous system; DLCO= diffusing CO capacity; EMG= electromyogram; FVC= forced vital capacity; GFR= glomerular filtration rate; Hb= hemoglobin; HRCT= high-resolution computed tomography; IgG= immunoglobulin G; NCS= nerve conduction studies; NHYA= New York heart association classification; Plt= platelet; PNS=peripheral nervous system;		

## 6.4. Anhang 4: HAQ-DI

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.

	Ohne jede Schwierigkeit	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage
<b>1 Ankleiden und Körperpflege</b>				
Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2 Aufstehen</b>				
Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3 Essen und Trinken</b>				
Können Sie Fleisch schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie eine neue Milchtüte öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4 Gehen</b>				
Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie fünf Treppenstufen hinaufsteigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise benutzen:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhlöffel) | <input type="checkbox"/> Gehwagen              |
| <input type="checkbox"/> Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl   | <input type="checkbox"/> Krücken               |
| <input type="checkbox"/> besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken   | <input type="checkbox"/> Rollstuhl             |
| <input type="checkbox"/> Stock  | <input type="checkbox"/> Andere, bitte angeben |

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Ankleiden und Körperpflege | <input type="checkbox"/> Essen und Trinken |
| <input type="checkbox"/> Aufstehen                  | <input type="checkbox"/> Gehen             |

	Ohne jede Schwierigkeit	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage
<b>5 Hygiene</b>				
Können Sie Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie in der Badewanne baden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>6 Erreichen von Gegenständen</b>				
Können Sie sich strecken und eine etwa 2 kg schweren Gegenstand (z.B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7 Greifen</b>				
Können Sie Autotüren öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie Gläser mit Schraubverschluss öffnen, die vorher schon einmal geöffnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8 Andere Tätigkeiten</b>				
Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Können Sie Hausarbeiten verrichten, z.B. Staubsaugen und Gartenarbeit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeiten benutzen:**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> erhöhter Toilettensitz                                   | <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen im Badezimmer                               |
| <input type="checkbox"/> Badewannensitz   | <input type="checkbox"/> Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren) |
| <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> Badewannenstange bzw. -griff  |
| <input type="checkbox"/> Andere: bitte angeben: .....                             |  |

**Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hygiene                    | <input type="checkbox"/> Greifen            |
| <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> andere Tätigkeiten |

**Auswertung:**

Der höchste Wert bei den Fragen zu jeder der 8 Komponenten ergibt den Wert dieser Komponente. Bei der Angabe von Hilfsmitteln oder Hilfe durch andere Personen bei Tätigkeiten der jeweiligen Komponente wird der Komponentenwert auf 2 erhöht, wenn der Ausgangswert 0 oder 1 beträgt. Wird bereits eine Frage dieser Komponente mit einer 2 oder 3 angekreuzt, erfolgt durch die Angabe von Hilfsmitteln oder Hilfspersonen keine weitere Erhöhung. Die Werte der Komponenten werden addiert und durch 8 bzw. durch die Anzahl der gültig beantworteten Komponenten geteilt [41].

## 6.5. Anhang 5: SF-36

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten **das Feld ankreuzen, welches am besten auf Sie zutrifft.**

### 1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- <sub>1</sub> ausgezeichnet
- <sub>2</sub> sehr gut
- <sub>3</sub> gut
- <sub>4</sub> weniger gut
- <sub>5</sub> schlecht

### 2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- <sub>1</sub> Derzeit viel besser als vor einem Jahr
- <sub>2</sub> Derzeit etwas besser als vor einem Jahr
- <sub>3</sub> Etwa so wie vor einem Jahr
- <sub>4</sub> Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr
- <sub>5</sub> Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr

### 3. Sind Sie durch Ihren jetzigen Gesundheitszustand bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, nicht eingeschränkt
a. <u>anstrengende Tätigkeiten</u> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
b. <u>mittelschwere Tätigkeiten</u> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
d. mehrere Stockwerke steigen	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
e. ein Stockwerk steigen	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
f. sich beugen, knien, bücken	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
g. mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>
j. sich baden oder anziehen	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>

### 4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="radio"/> <sub>1</sub> ja	<input type="radio"/> <sub>2</sub> nein
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="radio"/> <sub>1</sub> ja	<input type="radio"/> <sub>2</sub> nein
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="radio"/> <sub>1</sub> ja	<input type="radio"/> <sub>2</sub> nein
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Arbeit oder der Durchführung anderer Tätigkeiten (z.B. musste ich mich besonders anstrengen)	<input type="radio"/> <sub>1</sub> ja	<input type="radio"/> <sub>2</sub> nein

**5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?**

- |   |                                       |   |
|---|---------------------------------------|---|
| a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein    | <input type="radio"/> <sub>1</sub> ja | <input type="radio"/> <sub>2</sub> nein |
| b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte          | <input type="radio"/> <sub>1</sub> ja | <input type="radio"/> <sub>2</sub> nein |
| c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten | <input type="radio"/> <sub>1</sub> ja | <input type="radio"/> <sub>2</sub> nein |

**6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?**

- <sub>1</sub> überhaupt nicht
- <sub>2</sub> etwas
- <sub>3</sub> mäßig
- <sub>4</sub> ziemlich
- <sub>5</sub> sehr

**7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?**

- <sub>1</sub> Ich hatte keine Schmerzen
- <sub>2</sub> sehr leicht
- <sub>3</sub> leicht
- <sub>4</sub> mäßig
- <sub>5</sub> stark
- <sub>6</sub> sehr stark

**8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?**

- <sub>1</sub> überhaupt nicht
- <sub>2</sub> etwas
- <sub>3</sub> mäßig
- <sub>4</sub> ziemlich
- <sub>5</sub> sehr

**9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Feld an, das Ihrem Befinden am ehesten entspricht)**

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
a. voller Schwung?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
b. sehr nervös?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
c. so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
d. ruhig und gelassen?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
e. voller Erfolg?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
f. entmutigt und traurig?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
g. erschöpft?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
h. glücklich?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>
i. müde?	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>

**10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihren Kontakt zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?**

- <sub>1</sub> immer
- <sub>2</sub> meistens
- <sub>3</sub> manchmal
- <sub>4</sub> selten
- <sub>5</sub> nie

**11. Inwieweit treffen die folgenden Aussagen auf Sie zu?**

	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>
c. Ich erwarte, dass sich meine Gesundheit verschlechtert	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Claudia Kedor, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Phase II Pilot-Studie mit niedrigdosiertem Cyclosporin A zur Behandlung des primären Sjögren-Syndroms selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Claudia Kedor hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kedor C, Zernicke J, Hagemann A, Gamboa LM, Callhoff J, Burmester G-R, Feist E. A phase II investigator-initiated pilot study with low-dose cyclosporine A for the treatment of articular involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2016;35 9: 2203-10.

Eigenanteil: 60 %

Beitrag im Einzelnen:

Fr. Claudia Kedor hat die Patienten während der Studie betreut, die Dokumentation geführt, die Antikörper-Vorbereitung und –Analyse durchgeführt, die Erstellung der Datenbank, die statistische Auswertung der Ergebnisse, die Interpretation und Niederschrift der Ergebnisse, die Literaturrevision, die Erstellung der Zwischen- und Abschlussberichte zur Vorlage bei der Bundesbehörde und Ethikkommission und die Einreichung der Publikation durchgeführt.

Datum

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

### Als Erstautor

1. Kedor C, Zernicke J, Hagemann A, Gamboa LM, Callhoff J, Burmester G-R, Feist E. A phase II investigator-initiated pilot study with low-dose cyclosporine A for the treatment of articular involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2016;35 9: 2203-10.
2. Kedor C. Inimigo Oculto - Profissionais expostos a radiação ionizante devem proteger-se dos seus riscos. *Revista Proteção*. 2008; 12: 114-120.

### Als Koautor

3. Zernicke J, Kedor C, Muller A, Burmester GR, Reissbauer A, Feist E. A prospective pilot study to evaluate an animated home-based physical exercise program as a treatment option for patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2016;17 1: 351.
4. Appel H, Wu P, Scheer R, Kedor C, Sawitzki B, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Syrbe U. Synovial and peripheral blood CD4+FoxP3+ T cells in spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2011;38 11: 2445-51.

## Kongressvorträge

Kedor, C. Effectiveness and safety of low-dose cyclosporine A in patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS) with articular involvement – results of a pilot study - Abstractsession III Vaskulitis und Kollagenosen VK.07. Vortrag DGRh 2015.

## Posterbeiträge:

1. Kedor, C; Zernicke, J; Hagemann, A; Mattat, K; Burmester, GR; Callhoff, J; Feist, E. Effectiveness and Safety of low-dose Cyclosporine A in patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS) with articular involvement – Results of a pilot study. Poster EULAR 2015
2. Martinez-Gamboa, L; Ghannam, K; Naumann, L; Kedor, C; Reinhold, C; Wurdinger, A; Burmester, GR; Feist, E. Proteasome Expression and Activity in Immune Blood Cells are influenced by Treatment with Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis. Poster EULAR14-SCIE-3706, Topic area: Clinical topics by disease Specific topic: 11. Rheumatoid arthritis - prognosis, predictors and outcome
3. Kedor, C; Zernicke, J; Hagemann, A; Mattat, K; Burmester, GR; Callhoff, J; Feist, E. Effectiveness and Safety of Low-Dose Cyclosporine A in Patients with Primary Sjögren's Syndrome with Articular Involvement – Results of the Pilot Study CYPRESS. Poster ACR 2014 2552

4. Zernicke, J; Kedor, C; Müller, A; Burmester, GR; Reißhauer, A; Feist, E. Ein animiertes Hausübungsprogramm mittels Spielkonsole: eine Behandlungsoption für Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Poster DGRh 2014 RA.20
5. Kedor, C, Zernicke, J, Mattat, K, Hagemann, A, Burmester, GR, Feist, E. Effectiveness and safety of low-dose Cyclosporine A in patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS) with articular involvement – Interim analysis of the CYPRESS study. Thema: Vaskulitiden und Kollagenosen 13-287. Poster DGRh 2013
6. Song, C. Kedor, F. Heldmann, M. Rudwaleit, D. Poddubnyy, H. Haibel, A. Weiss. No effect of Abatacept in active Ankylosing Spondylitis – an open label 24-week clinical trial. Thema: Spondylarthropathies – treatment. Poster SCIE-880 EULAR2010
7. Kedor C; Campanholo CB; Cavalcante LO; Torigoe DY; Souza BDB. Avaliacao do QT corrigido em pacientes com artrite reumatóide. Rev Bras Reumatol 44, supl 1, S 115, Oct 2004. Thema: rheumatóide Arthritis. Poster Congresso Brasileiro de Reumatologia 2004

## Danksagung

Meinen Eltern, Erika und Hans, möchte ich an erster Stelle danken, dafür dass sie immer an mich geglaubt haben, mich emotional und wissenschaftlich inspiriert haben und die bei jedem „Wetter“ und jeder „Laune“ auf meiner Seite waren, auch wenn sie hierfür einen Ozean und eine Welthalbkugel Trennung in Kauf nehmen mussten.

Einen besonderen Dank an meinem Doktorvater, PD. Dr. Eugen Feist, für die spannende Fragestellung der Arbeit und Expertise, für seine Unterstützung und unendliche Geduld.

Meinen Dank an Prof. Gerd-R. Burmester, der, neben meinem Doktorvater, immer als Ansprechpartner zur Verfügung stand.

Herzlichen Dank an Jan Zernicke, welcher mich bei jedem Erfolg und jedem Problem unterstützt hat.

Danke an Kathrin Mattat und Anja Hagemann, welche die Studie als kompetente Studienschwestern betreut haben, und denen die gute Datenqualität für die weitere Auswertung mit zu verdanken ist.

Danke an die Kollegen aus dem DRFZ, Dr. Joachim Listing und Dr. Johanna Callhoff, ohne deren Expertise eine sinnvolle und glaubhafte statistische Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Danke an die Kollegen, welche die Patienten an uns überwiesen und mitbetreut haben. Besonderen Dank auch an die Patienten, die sich für das Gelingen der Studie eingesetzt und damit etwas zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten beigetragen haben.