

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prüfer-initiierte klinische Studien für die evidenzbasierte
medizinische Forschung bei entzündlich-rheumatischen
Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Jan Zernicke
aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	1
ABSTRACT (DEUTSCH).....	1
ABSTRACT (ENGLISCH).....	2
EINFÜHRUNG	3
METHODIK.....	5
ERGEBNISSE.....	10
DISKUSSION.....	14
LITERATURVERZEICHNIS.....	17
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG EINSCHLIEßLICH ANTEILSERKLÄRUNG	21
PUBLIKATIONEN 1 – 3	24
LEBENSLAUF	53
PUBLIKATIONSLISTE.....	54
DANKSAGUNG	56

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance (Analyse der Co-Varianz)
AMG	Arzneimittelgesetz
AOSD	Adult Onset Still Disease (Still-Syndrom des Erwachsenen)
bDMARD	biological Disease Modifying Antirheumatic Drug (biologische, selektiv wirksame, langwirksame rheumatologische Basismedikation)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
cDMARD	conventional Disease Modifying Antirheumatic Drug (konventionelle, langwirksame rheumatologische Basismedikation)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Komitee der europäischen Arzneimittelbehörde für Medizinprodukte am Menschen)
CyA	Cyclosporin A
DAS28	Disease Activity Score based on 28 joint count (Krankheits-Aktivitäts-Score anhand des 28er Gelenkstatus)
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (langwirksame rheumatologische Basismedikation)
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittelbehörde)
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
EULAR	European League Against Rheumatism (europäische Liga gegen Rheumatismus, Dachverband)
GCP	Good Clinical Practice (Prinzipien der guten klinischen Praxis)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index (Fragebogen zum Gesundheitszustand und zu Einschränkungen im Alltag)
IIT	Investigator Initiated Trial (Prüfer-initiierte Studie)
LAGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
PoC	Proof of Concept (Machbarkeitsprüfung)
pSS	primäres Sjögren Syndrom
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomized Clinical Trials (randomisierte klinische Studien)
SF36	Short Form 36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SJIA	systemische juvenile idiopathische Arthritis

Zusammenfassung

ABSTRACT (deutsch)

Nichtkommerzielle, wissenschaftsgeleitete, Prüfer-initiierte klinische Studien sind gesundheitspolitisch und für die Versorgungspraxis außerordentlich relevant, da sie einerseits eine verzerrte Darstellung der Datenlage (Publikationsbias) korrigieren und andererseits den Patienten neue Perspektiven eröffnen können. Meist sind dabei bereits zugelassene Arzneimittel oder Medizinprodukte Gegenstand der Untersuchung. Pilotstudien, so genannte Proof-of-Concept (PoC) Studien, stellen dabei ein wertvolles Instrument dar, um erste Hinweise auf die Wirksamkeit oder Praktikabilität aufzudecken. Trotz der Marktzulassung von inzwischen über zwanzig langwirksamen, antirheumatischen Basistherapien muss konstatiert werden, dass sich diese Zulassungen oft auf die rheumatischen Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz konzentrieren. Seltene Erkrankungen wie das primäre Sjögren Syndrom oder das noch seltener Still Syndrom des Erwachsenen bleiben bei der pharmazeutischen Entwicklung häufig unberücksichtigt. Selbst bei der rheumatoiden Arthritis, der rheumatisch-entzündlichen Erkrankung mit der höchsten Prävalenz, gibt es heutzutage zwar viele medikamentösen Behandlungsoptionen, es besteht jedoch ein Bedarf an ergänzenden nicht-pharmakologischen, physikalischen Therapieoptionen zum Erhalt der Gelenkfunktion.

Im Rahmen dieser Publikationspromotion werden die Ergebnisse aus drei klinischen PoC-Studien zusammengefasst, welche den Einsatz von zwei bewährten, zugelassenen rheumatologischen Basistherapien in anderen Indikationen untersuchten, sowie erste Evidenzen zur Machbarkeit und Wirksamkeit einer komplementären nicht-medikamentösen Intervention sammelten.

Die Analyse zeigte vielversprechende Effekte einer niedrig dosierten Cyclosporin A Behandlung hinsichtlich der Verbesserung der artikulären Beschwerden bei Patienten mit primärem Sjögren Syndrom und Gelenkbeteiligung. Ferner belegen die Ergebnisse der zweiten Pilotstudie eine Machbarkeit und einen Nutzen eines animierten Übungsprogramms mittels einer frei verkäuflichen Spielkonsole für Patienten mit rheumatoider Arthritis. In einer dritten, multizentrischen Pilotstudie trugen Ergebnisse einer Substudie, die sich mit molekularbiologischen Grundlagen beschäftigte (Genexpressionsanalyse), zu einer Zulassungserweiterung des Wirkstoffs Canakinumab zur Behandlung des Still-Syndroms des Erwachsenen bei.

Zusammengefasst ergaben diese Pilotstudien positive Ergebnisse für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Gelenkbeteiligung und rechtfertigen weitere kontrollierte Studien in den untersuchten Indikationen. Sie unterstreichen die besondere Bedeutung der nichtkommerziellen, wissenschaftsgeleiteten, Prüfer-initiierten klinischen Studien für die evidenzbasierte medizinische Forschung.

ABSTRACT (englisch)

Non-commercial, science-based and investigator-initiated clinical trials play an important role in health policy and medical care. They may reduce publication bias and open up new perspectives for patients. In the majority of these trials, approved drugs or medical devices are the objects of investigations. In this context, pilot studies (Proof-of-Concept studies, PoC) are feasible and valuable instruments in order to obtain initial evidence for efficacy and/or practicability. More than 20 disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's) have already received marketing authorization, however, the majority of these medications has been approved for rheumatic diseases with the highest prevalence. Rheumatic diseases like the primary Sjögren's syndrome (pSS) and the rare disease adult onset Still disease (AOSD) have been not in the focus of new pharmacological development so far. Even in rheumatoid arthritis (RA), as a rheumatic disease with a prevalence of 0.5 – 1% and good treatment options, an unmet medical need still excists. This includes a high proportion of RA patients with loss of physical function despite intake of effective DMARDs. Therefore, non-pharmacological, physical interventions are of high importance as adjunctive therapy to pharmacologic treatment.

This dissertation summarizes the results of three PoC-studies investigating two approved DMARD's in other medical indications as well as a complementary, non-pharmacological intervention.

As a result, promising effects were observed for low-dose Cyclosporine A treatment on articular involvement in patients with pSS. The second pilot study showed that an animated home-based exercise program by using a game console was feasible and beneficial for RA patients. The results of a fundamental molecular biological subanalysis (gene expression profiling) of the third, multicentre pilot study supported a conditional marketing authorization of canakinumab for the treatment of AOSD.

In summary, these pilot studies showed positive results for patients with inflammatory rheumatic diseases with articular involvement justifying further controlled trials in these

indications. The results obtained underline the particular importance of non-commercial, science-based, investigator-driven clinical trials in the evidence-based medical research.

EINFÜHRUNG

In der klinischen Forschung gelten doppel-blind, Plazebo-kontrollierte und randomisierte klinische Studien (Randomized Clinical Trials, RCT) mit großen Fallzahlen als der Goldstandard. Trotzdem beginnt jede medizinische Forschung mit Pilotstudien, so genannten Proof-of-Concept (PoC) Studien bzw. Machbarkeitsstudien [1]. Sie werden entwickelt, um durch den Behandlungsansatz erste Signale zur Aktivität in pathophysiologisch relevanten Mechanismen zu erhalten, oder um erste Hinweise auf die Wirksamkeit klinisch relevanter Endpunkte aufzudecken. In diesen Studien ist aufgrund fehlender Evidenzen zur Wirkstärke des Behandlungsansatzes eine adäquate statistische Fallzahlberechnung oft nicht möglich. Im Gegenteil, Pilotstudien legen den Grundstein für die statistischen Berechnungen der nachfolgenden großen, randomisierten Studien. Es gibt auch Situationen, in denen große RCT nicht machbar sind, zum Beispiel bei seltenen Erkrankungen oder unüblichen Therapiemaßnahmen [2]. Die kommerzielle klinische Forschung, die den größten Teil aller klinischen Studien ausmacht, strebt die Marktzulassung eines Medikamentes oder Medizinproduktes an. Die nichtkommerzielle klinische Forschung hingegen beantwortet Fragestellungen jenseits der Entwicklungspipelines der Pharmaindustrie. Meist sind dabei bereits zugelassene Arzneimittel oder Medizinprodukte Gegenstand der Untersuchung und die medizinische Fakultät einer Universität übernimmt häufig Verantwortung für die Studie [3]. In Prüfer-initiierten Studien (investigator initiated trials, IIT's) werden Fragestellungen untersucht, an denen die Hersteller der Produkte meist keine wesentlichen wirtschaftlichen Vorteile zu erwarten haben. Beispiele sind Studien zur Indikationserweiterung eines bereits zugelassenen Arzneimittels nach Ablauf des Patentschutzes oder Forschung bei seltenen Erkrankungen. Nichtkommerzielle klinische Studien sind für die Versorgungspraxis und gesundheitspolitisch außerordentlich relevant, da sie einerseits eine statistisch verzerrte Darstellung der Datenlage (Publikationsbias) korrigieren und andererseits den Patienten neue Perspektiven eröffnen können [3].

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse aus drei PoC-Studien zusammengefasst, welche neue Behandlungsmöglichkeiten des primären Sjögren-Syndroms (pSS), der rheumatoiden Arthritis (RA) und des Still-Syndroms des

Erwachsenen (Adult Onset Still Disease, AOSD) untersuchten. Für alle drei Projekte waren die wesentlichen Charakteristika, dass sie als Prüfer-initiierte, nicht-kommerzielle Studien durchgeführt wurden und die Charité-Universitätsmedizin Berlin die Sponsorrolle übernahm (ausführende Organisationseinheit: Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Neue Therapien am Campus Charité Mitte).

Bei allen drei untersuchten rheumatischen Erkrankungen treten durch überschießende pathologische Immunreaktionen entzündliche Gelenkbeteiligungen auf, welche bei chronischem Verlauf zu irreversiblen Gelenkschäden mit Funktionsverlust führen können. Bei der RA als chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankung mit der höchsten Prävalenz ist ein symmetrischer Gelenkbefall typisch, meist beginnend an den Metacarpo- und Interphalangialgelenken. Der Nachweis von Autoantikörpern, CrP-Erhöhung und frühes Auftreten von radiologischen Veränderungen korrelieren mit einem erosiven, progressiven und somit schwerem Krankheitsverlauf [4]. Bei Patienten mit pSS, einer systemischen Autoimmunerkrankung mit Manifestation an den exokrinen Drüsen und verminderter bis ausbleibender Sekretion, schwankt der Anteil der Patienten mit Gelenkbeteiligung zwischen 15 bis 90 % [5, 6]. Von diesen pSS-Patienten mit Gelenkbeteiligung klagen die meisten über Arthralgien, aber 5 bis 15% entwickeln eine erosive Arthritis, so dass das klinische Erscheinungsbild einer rheumatoïden Arthritis ähnelt kann [7-9]. Das Still-Syndrom des Erwachsenen ist eine seltene systemisch-autoinflammatorische Erkrankung unklarer Genese. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch periodische Fieberschübe, in der Regel begleitet von einem flüchtigen lachsfarbenen Exanthem und Arthralgien oder Arthritiden [10, 11]. Es werden drei verschiedene Verlaufsformen des AOSD beschrieben: monozyklisch (30%), intermittierend (30%) und chronisch (40%), wobei insbesondere die chronische Verlaufsform mit einer Polyarthritis assoziiert ist [12].

Die Behandlungsergebnisse vieler rheumatischer Erkrankungen haben sich über die letzten 15 Jahre und durch die bessere Wirksamkeit von konventionellen und biologischen antirheumatischen Basismedikamenten (conventional Disease Modifying Antirheumatic Drug, cDMARD und biological Disease Modifying Antirheumatic Drug, bDMARD) erheblich verbessert [13, 14]. Die diesbezügliche Bedeutung klinischer Zulassungsstudien am Standort Deutschland wurde in einer Arbeitsgruppe der führenden deutschen rheumatologischen Studienzentren und unter meiner Mitarbeit zusammengetragen und publiziert [15]. Für das pSS und das AOSD waren bisher jedoch keine zugelassenen DMARDs verfügbar. Bei der RA klagen demgegenüber trotz teils

exzellenter medizinischer Behandlungsoptionen immer noch ein hoher Anteil der Patienten über einen körperlichen Funktionsverlust [16-18]. Neben der medikamentösen Intervention unterstreichen viele Publikationen die wichtige Rolle der physikalischen Therapie hinsichtlich präventiver, kurativer und rehabilitativer Ziele in der Behandlung der RA. Insbesondere Patienten mit progressiver und aggressiver Arthritis profitieren von Physiotherapie und Bewegungsübungen und können somit eine frühe Invalidität verhindern oder hinauszögern und außerdem ihre Fitness verbessern [19-24].

Zum Verständnis dieser vorliegenden Arbeit und der Motivation zur Durchführung von Pilotstudien in der Rheumatologie muss berücksichtigt werden, dass sich die Zulassungen von inzwischen über 20 DMARD's auf die rheumatischen Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz und Inzidenz konzentrieren [25]. Angesichts dieser Vielfalt an zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen für andere rheumatische Erkrankungen sind rationale, wissenschaftliche Untersuchungen zur Übertragung der Wirkansätze auf das primäre Sjögren-Syndrom und Still-Syndrom des Erwachsenen naheliegend. Aus diesem Grund war es Ziel dieser Promotionsarbeit, den Einsatz von bewährten, zugelassenen rheumatologischen Basistherapien in anderen Indikationen zu testen, sowie erste Evidenzen zur Machbarkeit und Wirksamkeit einer innovativen, komplementären nicht-medikamentösen Intervention zu sammeln.

METHODIK

Der methodische Rahmen für Investigator-initiierte bzw. wissenschaftsgeleitete klinische Studien wird durch die Vorgaben der europäischen Arzneimittelbehörde (european medicines agency, EMA), des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) sowie der Verordnung zu den Grundlagen der guten klinischen Praxis (good clinical practice, GCP) streng geregelt. Das Vorliegen eines Studienprotokolls, die Meldung bei den zuständigen Behörden und Registern sowie das positive Votum einer unabhängigen Ethikkommission vor Studienbeginn sind genauso obligatorisch, wie das Einholen einer freiwilligen Einwilligungserklärung der Patienten zur Teilnahme an der klinischen Prüfung. Die Studienprotokolle spielen bei einer klinischen Prüfung eine zentrale Rolle, um die Studienziele zu definieren und das adäquate, studienspezifische methodische Vorgehen zum Erreichen der primären und sekundären Endpunkte festzulegen. Im Folgenden werden die Ziele und Methoden der drei PoC-Studien (Pilotstudien) separat dargestellt.

Methodik und Charakteristika der Pilotstudie „CYPRESS“

Diese Studie mit dem Protokolltitel „*Phase II Pilot-Studie mit niedrigdosiertem Sandimmun optoral (Cyclosporin A, CyA) zur Behandlung des primären Sjögren-Syndroms (pSS)*“ wurde am 05.01.2010 von der Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) und am 24.02.2010 von der Ethikkommission (Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin, LAGeSo) positiv votiert. Das definierte Einschlussziel waren 30 an primärem Sjögren Syndrom erkrankte Patienten mit muskuloskelettaler Beteiligung (Arthralgien oder Arthritis). Die primäre Zielstellung war die Untersuchung der therapeutischen Effekte von niedrigdosiertem CyA bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom und Gelenkbeteiligung nach einer Behandlungsphase von 16 Wochen. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Veränderungen der Sicca-Symptomatik und des Krankheitsaktivitätsindex (European League Against Rheumatism [EULAR] Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI [26, 27]) sowie Pharmakovigilanzuntersuchungen zu CyA. Als methodisch angemessenstes Vorgehen entschieden wir uns für ein offenes, einarmiges und monozentrisches Studien-Design ohne Vergleich mit einer Placebogruppe. Die zu untersuchende Prüfsubstanz CyA wurde in einer niedrigen Dosierung von 2mg/kg Körpergewicht für 16 Wochen getestet. Dabei handelt es sich um ein bereits seit den 80er Jahren in der Transplantationsmedizin von den Arzneimittelbehörden zugelassenes Medikament. Später erfolgte die Marktzulassung von CyA zur Behandlung der RA sowie anderer entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen. Der Einsatz von oralem CyA wurde bisher nur in einer kleinen Kohortenstudie von Patienten mit Sjögren-Syndrom untersucht [28]. Die dort publizierten Ergebnisse erlaubten keine endgültige Beurteilung einer Wirksamkeit und Sicherheit dieses Präparates, insbesondere zur Behandlung der Gelenkmanifestation. Dennoch kann aufgrund der klinischen Erfahrung davon ausgegangen werden, dass der Einsatz von CyA eine vielversprechende Therapieoption beim Sjögren-Syndrom darstellt.

Die wichtigsten methodischen Maßnahmen zur Ermittlung der therapeutischen Effekte waren:

- 68er Gelenkstatus (Bewertung der Schmerzen und Schwellungen)
- die Untersuchung des Krankheitsaktivitäts-Scores anhand des 28er-Gelenkstatus

(Disease Activity Score, DAS28¹)

- Krankheitsaktivitätsindex ESSDAI
- Beurteilung der Sicca-Symptomatik (Saxon-Test, Schirmer-Test)
- Patientenfragebögen zur Untersuchung der allgemeinen gesundheitlichen Veränderungen (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) und Lebensqualität (Short Form 36, SF36)
- Erfassung von Entzündungsmarkern (CRP, ESR).

Um die Sicherheit der Anwendung von CyA beurteilen zu können, wurden fortlaufend die unerwünschten Ereignisse erfasst, Laborsicherheitsparameter analysiert und die Patienten körperlich untersucht.

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS Version 20.0.0.1 vorgenommen. Die Prüfung der Veränderungen im DAS28, ESSDAI und der Autoantikörper-Titer erfolgte mithilfe des t-Tests. Die Signifikanz der Veränderungen aller weiteren Parameter wurden mit dem Wilcoxon-Test geprüft, mit Ausnahme der sonografischen Befunde, bei denen der Mc Nemar-Test zur Anwendung kam.

Methodik und Charakteristika der Pilotstudie "WII"

Die Durchführung der Studie mit dem Titel: "*Eine prospektive Pilotstudie zur Untersuchung eines animierten heim-basierten physikalischen Übungsprogramms als Behandlungsoption für Patienten mit rheumatoider Arthritis*" wurde am 14.09.2010 von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Mit dem Einschluss von 30 an RA erkrankten Patienten adressierten wir die Frage, ob eine solche Patientenkollekte von einem animierten Heim-Übungsprogramm unter Benutzung der Wii-Spielkonsole vom Hersteller Nintendo (Software Wii-fit®) im Vergleich zu standardmäßiger Physiotherapie profitieren könnte. Die Rationale dieses ungewöhnlichen und innovativen Therapieansatzes beruht auf jüngsten Publikationen, die positive Effekte der Wii-Spielkonsole auf das physische und psychosoziale Wohlbefinden bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen zeigten [29-36]. Dieses Vorgehen berücksichtigt auch, dass viele RA-Patienten Probleme haben, Verordnungen von physikalischen Anwendungen zu bekommen bzw. einen erschwertem Zugang zu Physiotherapie haben.

Diese Pilotstudie wurde als monozentrische 24-wöchige Cross-Over-Studie mit zwei Behandlungsarmen durchgeführt. In diese Studie wurden nur RA-Patienten

¹ Der DAS28 ist ein für die rheumatoide Arthritis validiertes, reliables Messinstrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität. Ein Wert unter 2,6 stellt eine klinische Remission dar. Werte zwischen 2,6 und 3,2 entsprechen einer niedrigen Krankheitsaktivität, Werte >5,1 signalisieren eine hohe Krankheitsaktivität.

aufgenommen, die eine niedrige Krankheitsaktivität unter Therapie mit einem bDMARD erreichten. Nach detaillierter Einführung begannen 15 Patienten mit einem konventionellen heim-basierten physiotherapeutischen Übungsprogramm, und 15 Patienten begannen mit einem definierten animierten Heim-Übungsprogramm unter Benutzung der Wii-Spielkonsole für 12 Wochen (Software Wii-fit). Anschließend wechselten die Patienten in den anderen Behandlungsarm für eine weitere Behandlungsdauer von 12 Wochen.

Die primären Zielstellungen dieser Pilotstudie waren die Untersuchung der Machbarkeit und die Analyse der Patienteneinschätzung dieses animierten Heim-Übungsprogramms. Sekundäre Endpunkte waren verschiedene körperliche Funktionstests wie Muskelkraftmessungen und ein Gehtest sowie Fragebögen zur Lebensqualität und körperlichen Einschränkung. Da die Akzeptanz der qualitativen Forschungsmethode auch in der medizinischen Forschung zugenommen hat [37], entschied sich die Studiengruppe zur Beantwortung der primären Zielstellungen für die qualitative Datenanalyse von Patienteninterviews. Zusätzlich wurden zur Ermittlung der Behandlungseffekte statistische Analysen der Funktionstest und Fragebögen vorgenommen, um erstmals die Behandlungseffekte zu untersuchen und die Fallzahl zukünftiger Studien besser abschätzen zu können. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach dem Per-Protocol Prinzip mit der Software SPSS (Version 20.0.0.1). Dabei wurden die Berechnungen zum Vergleich der Veränderungen beider Gruppen mittels der 'Analysis of Covariance' (ANCOVA) vorgenommen, adjustiert an den Baseline-Status. Aufgrund der Tatsache unterschiedlicher Vorbedingungen zu Beginn der zweiten Behandlungsphase, fokussierten wir uns bei der Auswertung auf den statistisch direkten Vergleich der Ergebnisse zu Woche 12 (head-to-head). Bei der Analyse von durchschnittlichen Änderungen der Grundgesamtheit kam der Paardifferenztest (abhängiger t-Test) zur Anwendung.

Methodik und Charakteristika der Pilotstudie „CONSIDER“

Es handelt sich um „*Eine multizentrische, Plazebo-kontrollierte Phase II-Studie mit Canakinumab zur Behandlung des Still-Syndroms des Erwachsenen.*“ Diese Studie wurde von der Ethikkommission (LAGeSo Berlin) am 12.01.2012 zustimmend bewertet, und die Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) genehmigte die Durchführung dieser Studie am 03.04.2012. Die primäre Zielstellung ist die Untersuchung der Effektivität von Canakinumab bei Patienten mit dem AOSD und aktiver Gelenkbeteiligung entsprechend dem Anteil der Patienten mit klinisch signifikanter Reduktion der Krankheitsaktivität

(Δ DAS28 >1,2) nach einer Behandlungsphase von 12 Wochen. Neben weiteren sekundären Zielstellungen zur Analyse der Behandlungseffekte und Sicherheit der Prüfsubstanz ist die Biomarker-Substudie von essentieller Bedeutung: An der Kernstudie teilnehmende Patienten wurden um zusätzliche Blutabgaben zur Biomarker-Analyse gebeten, mit dem Ziel prädiktive Biomarker zu identifizieren.

Die Prüfsubstanz Canakinumab (Ilaris[®]) ist ein humaner Antikörper gegen Interleukin-1 beta und ein seit 2009 zugelassenes Medikament zur Behandlung der Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) und der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA). Später erfolgte die Zulassung zur Behandlung der Gichtarthritis.

Im aktiven Behandlungsarm dieser Studie (n=34) wird das Prüfpräparat Canakinumab in einer Dosis von 4mg/kg Körpergewicht bis zu maximal 300 mg alle 4 Wochen s.c. verabreicht, die Kontrollgruppe (n= 34) erhält Plazeboinjektionen. In der Woche 12 findet eine Reevaluation der Krankheitsaktivität statt und Plazebo-Non-Responder können in die Verum-Gruppe wechseln.

Die wichtigsten methodischen Maßnahmen zum Erreichen der Studienziele sind

- die Verlaufsbeurteilung des DAS28,
- die Untersuchung der Gelenke (Bewertung der Schmerzen und Schwellungen),
- Patientenfragebögen (ebenfalls HAQ-DI und SF36),
- die Erfassung der Entzündungsmarker (CRP, ESR, Ferritin),
- Untersuchungen zur Patientensicherheit (Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Laborsicherheitsparameter, körperliche Untersuchung),
- Biomarker-Analyse (insbesondere mRNA-Expressionsanalyse aus Vollblut).

Die statistische Auswertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Canakinumab erfolgt nach dem Intention-to-treat Prinzip. Die DAS28 Ansprechraten zu Woche 12 (primärer Endpunkt) werden mittels Fisher's Exakt-Test verglichen. Mittelwertsvergleiche erfolgen mittels t-Test und Mann-Whitney Test. Es werden 95% Konfidenzintervalle für alle Responseraten angegeben. Für die Genexpressionsanalyse im Rahmen des optionalen Biomarkerprojektes wird den Patienten 10 ml Vollblut in PAXgene Blood RNA Röhrchen (Hersteller: Qiagen, Hilden, Deutschland) abgenommen. Die weitere Analyse und Auswertung ist im Detail in der Publikation von Nirmala et al. Beschrieben (siehe Kapitel „Publikationen 1-3“), an deren Ende die unterschiedliche Genaktivität visualisiert wird.

Beim adulten Still-Syndrom handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Um das ehrgeizige Ziel von 68 randomisierten Patienten zu erreichen, kooperiert die Charité als leitendes Studienzentrum und Sponsor dieser IIT mit 12 weiteren Kliniken in ganz Deutschland.

Zusammenfassend seien an dieser Stelle noch kurz die Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser 3 klinischen PoC Studien dargestellt:

	<u>Studie 1</u>	<u>Studie 2</u>	<u>Studie 3</u>
	primäres Sjögren Syndrom (pSS)	rheumatoide Arthritis (RA)	Still-Syndrom des Erwachsenen (AOSD)
Gemeinsamkeiten	Indikation: entzündlich-rheumatische Erkrankung mit Gelenkbeteiligung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Investigator-initiierte Studie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Charité Universitätsklinikum übernahm die Sponsorrolle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Pilotstudien/ Phase-II Studie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Geringe Fallzahl (30)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> (68)
	Drittmittel-Finanzierung (knapp bemessenes Budget)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Unterschiede	6 Monate Therapiedauer	<input checked="" type="checkbox"/>	2 x 3 Monate (Cross-over Design) (plus optionale Extensionsphase)
	Intervention	Medikamentöse Intervention (in anderer Indikation zugelassenes Präparat): Cyclosporin A (p.o.)	Nicht-medikamentöse Intervention: Physikalische Heimübungen
	Anzahl Zentren:	Monozentrisch (Charité Campus Mitte)	Multizentrisch (13 Zentren in Deutschland)
	Kontrolle	Nein	Ja, Placebo-kontrolle

Abbildung 1: Gemeinsamkeiten und Unterschiede der drei Proof-of-Concept-Studien

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse aller drei PoC-Studien zeigen einen eindeutigen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und wurden in 2015/2016 jeweils in Peer-Review-Journalen publiziert. Die rationalen Überlegungen der gewählten innovativen Therapiekonzepte zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung waren adäquat und konnten mit den publizierten Ergebnissen wissenschaftlich belegt werden. Die beiden monozentrischen Pilotstudien CYPRESS & WII erreichten ihr Einschlussziel von 30 Patienten und konnten im Jahr 2015 erfolgreich abgeschlossen und ausgewertet werden. Erste Ergebnisse aus der Biomarkeranalyse der multizentrische CONSIDER-Studie konnten ebenfalls publiziert werden [38], die Kernstudie dauert während der Erstellung dieser Dissertationsschrift noch an. Vor der zusammenfassenden Einschätzung des Wertes dieser drei PoC-Studien als Methode zur Verbesserung der Behandlungsoptionen rheumatologischer Patienten, werden zunächst die individuellen Studienergebnisse dargestellt.

Ergebnisse der Pilotstudie „CYPRESS“

In diese Studie wurden 29 Frauen und ein Mann mit primärem Sjögren Syndrom und muskulo-skelettaler Beteiligung aufgenommen. Die untersuchte Kohorte wies ein mittleres Alter von 54,9 Jahren und eine mittlere Krankheitsdauer von 6,1 Jahren auf. Passend zur Diagnose eines pSS waren trotz relativ langer Krankheitsdauer bei keinem Patienten Gelenk-Erosionen im Röntgenbild darstellbar. Mit Bezug zum primären Endpunkt verbesserte sich die durchschnittliche Anzahl der schmerhaften Gelenke von 16,2 ($\pm 13,2$) zu Baseline auf 10,4 ($\pm 11,9$) zum Studienende ($p=0,002$). Die Anzahl der geschwollenen Gelenke sank im Mittel von 3,2 ($\pm 3,3$) auf 1,3 ($\pm 3,2$) ($p=0,001$). 70 % der Patienten profitierten von der niedrigdosierten CyA Behandlung mit einer Reduktion von 2 oder mehr schmerhaften Gelenken und 43% mit einer Reduktion von zwei oder mehr geschwollenen Gelenken ($p=0,001$). Die biometrische Untersuchung ergab weiterhin eine statistisch signifikante und gleichzeitig medizinisch relevante Änderungen des Krankheitsaktivitäts-Scores DAS28: 53,3 % der Patienten zeigten eine moderate Verbesserung im Verlauf der 16-wöchigen Behandlung mit CyA. Klinisch bedeutsame Änderungen mit Bezug auf die statistischen Mittelwerte des anderen Krankheitsaktivitäts-Score ESSDAI, der Sicca-Symptomatik oder der Patientenfragebögen sind in dieser kleinen Patientengruppe nicht festgestellt worden. Jedoch konnte ein therapeutischer Nutzen von CyA durch Reduktion des ESSDAI bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmer (36,7%) nachgewiesen werden. Klinisch relevante Änderungen des

Fragebogens zur Lebensqualität (SF36) sowie eine essentielle Verbesserung der Skala zur Schmerzbeurteilung wurden ebenfalls bei je 36,7% der Patienten ermittelt. Die Behandlung wurde von den Patienten gut toleriert und die erfassten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil (z.B. arterielle Hypertonie, Kopfschmerzen).

Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Pilotstudie, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung der artikulären Beschwerden bei pSS, legen nahe, weitere kontrollierte Phase III Studien in dieser Indikation durchzuführen. Die Ergebnisse wurden britischen Journal „*Clinical Rheumatology*“ nach einem umfassenden Peer-Review-Prozess unter der DOI 10.1007/s10067-016-3360-4 veröffentlicht.

Ergebnisse der Pilotstudie „WII“

Es wurden insgesamt 30 Patienten (25 weiblich, 5 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 56 (± 9) in diese Studie aufgenommen. Die mittlere Krankheitsdauer zu Baseline betrug 13 (± 9) Jahre. Die durchschnittliche Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität zu Baseline auf einer 100mm visuellen Analogskala betrug 16,8mm (± 8) mit einem mittleren DAS28 von 2,8 ($\pm 1,2$).

Die Evaluation der Interviews belegte eine Machbarkeit und einen Nutzen des gewählten animierten Übungsprogramms mittels Spielkonsole. In Bezug auf die am häufigsten geäußerten Therapieeffekte, beschrieben die Patienten in beiden Behandlungsarmen Erschöpfung (im positiven Sinne), körperliche Anstrengung, Schwitzen, Muskelkater und das Gefühl schwungvoller bzw. wacher zu sein, als Resultate während und kurz nach den Übungen. Die berichteten Effekte am Ende der jeweiligen Behandlungsphase (Woche 12 bzw. Woche 24) beinhalten unter anderem verbesserte Gelenkbeweglichkeit, Muskelaufbau, besseres Körpergefühl und verbessertes Gleichgewichtsgefühl. Die Fähigkeit, diese Effekte zu induzieren, wurde von Patienten in beiden Behandlungsgruppen beschrieben, und trotz der numerischen Unterschiede einzelner Effekte, sind diese Ergebnisse vergleichbar. Die Auswertung der in die Spielkonsole integrierten Tagebücher ergab für einzelne RA-Patienten Übungszeiten von über 36 Stunden in der zwölfwöchigen Behandlungsphase. Das dokumentierte Durchhaltevermögen und die Nutzungshäufigkeit können als deutliches Signal der Machbarkeit des animierten Übungsprogramms für diese Patientenklientel interpretiert werden. Als limitierender Faktor wurden hauptsächlich Vorfuß-Deformitäten bei der Ausübung einzelner animierter Übungen identifiziert.

Die Auswertung der Ergebnisse der Funktionstests zeigte einen Nutzen beider Übungsprogramme ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt Woche 12: Die Muskelkraft der Patienten verbesserte sich durchschnittlich um 10 (± 12) Newton ($p<0.001$), das entspricht +12%. Die Differenz in der Verbesserung zwischen beiden Behandlungsgruppen von 1,8 Newton war gering und nicht signifikant ($p=0,737$). Es wurde außerdem eine klinisch signifikante Verbesserung der mittleren Entfernung beim 6-Minuten-Gehtest ermittelt. Die durchschnittliche Gehstrecke erhöhte sich um 28 (± 64) Meter (+5%; $p=0,044$), bei geringer und nicht-signifikanter Varianz beider Gruppen (9m, $p=0,694$). Die Ergebnisse des Atemtests zeigten keine Veränderungen nach 12 Wochen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Stenström and Minor [39] zu Bewegungsübungen bei RA, wurden auch in dieser Studie keine klinisch relevanten Veränderungen der Krankheitsaktivität oder in den gesundheitsbezogenen oder auf Lebensqualität bezogenen Fragebögen festgestellt. Dennoch waren andere wichtige funktionale Verbesserungen zusätzlich zu den Behandlungseffekten der Biologika-Therapie erreichbar. Diese Ergebnisse deuten die Gleichwertigkeit beider Behandlungs-Strategien an.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden unter meiner Erstautorenschaft nach einem Peer-Review-Prozess im britischen Journal „*BMC Musculoskeletal disorders*“ mit der DOI: 10.1186/s12891-016-1208-3 veröffentlicht.

Ergebnisse der Pilotstudie „CONSIDER“

Bislang wurden 33 von 68 Patienten mit AOSD und aktiver Gelenkbeteiligung in diese Studie randomisiert. Vor dem Hintergrund, dass es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt, ist die langdauernde Rekrutierung als üblich einzuschätzen und dauert wahrscheinlich bis 2018 an. Trotz laufender Einschlussphase und ohne bisherige Interimsanalyse der Kernstudie können für dieses Projekt bereits bemerkenswerte Ergebnisse vorgelegt werden: Die Genexpressions-Analyse der ersten 17 freiwilligen Teilnehmer der Biomarker-Substudie, im Vergleich mit bereits vorliegenden Daten von SJIA-Patienten, trugen zur Zulassung von Canakinumab durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA zur Behandlung des AOSD bei. Die Ergebnisse führten zur Änderung der Zulassungsempfehlung („summary of opinion – post authorization“) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur EMA im Juni 2016 [40] und in Folge dessen zur konditionalen

Marktzulassung (conditional marketing authorization). Diese teils umstrittene Methode der EMA zur Indikationserweiterung bereits zugelassener Therapien bietet jedoch den essentiellen Vorteil, dass man sofort eine gezielte Therapieoption für schwere und seltene Erkrankungen verfügbar hat. Diese Zulassungserweiterung für AOSD bezieht sich auf die Annahme, dass es sich bei der SJIA und dem AOSD offensichtlich um ein und dasselbe Krankheitsbild in verschiedenen Lebensphasen handelt. Neben den Gemeinsamkeiten im klinischen Erscheinungsbild und dem Krankheitsverlauf stützen die Ergebnisse der Biomarker-Substudie diese wissenschaftliche Erkenntnis: Alle herabregulierten Gene von Kindern mit SJIA *unter* Canakinumab-Therapie waren hochreguliert bei den meisten AOSD-Patienten *vor* Behandlung mit Canakinumab. Die hochregulierten Gene umfassen verschiedene Gene mit Bezug zur angeborenen Immunität inklusive einiger des Interleukin-1-Signalwegs (z.B. IL-1 β , IL1-RAP). Dementsprechend zeigten die bei SJIA-Patienten *unter* Canakinumab-Therapie hochregulierten Gene bei AOSD-Patienten *vor* Canakinumab-Gabe eine Herabregulation. Beispielsweise waren das Gene, die in die Regulation von Proliferation und Immunzellenaktivität involviert sind. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Ergebnisse der Genexpressions-Analyse mit dem Konzept eines Still-Syndrom-Krankheitskontinuums vereinbar sind und weitere Evidenzen für dieses Konzept liefern.

Trotz Zulassung für AOSD werden die definierten Studienziele im laufenden Projekt dieser nicht-kommerziellen Studie weiter verfolgt. Mit einer neuen Protokollversion und der Inklusion einer Extensionsphase kann den Patienten nun sogar eine offene Canakinumab-Behandlung über 2 Jahre angeboten werden. Damit werden neben der Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit weitere wichtige Daten zur Arzneimittelsicherheit gewonnen.

Die Ergebnisse der Biomarkeranalysen wurden im britischen peer-review Journal *Pediatric rheumatology online journal* unter der doi: 10.1186/s12969-015-0047-3 veröffentlicht.

DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser drei nicht-kommerziellen Proof-of-Concept Studien zeigen, dass dieses Vorgehen für die Patienten lohnend sein kann und einen wichtigen Schritt für die evidenzbasierte medizinische Betreuung darstellt. Die ersten Zeichen der Wirksamkeit

und Machbarkeit der jeweiligen Intervention, mit Bezug auf die primären Endpunkte, konnten mit den beiden abgeschlossenen Pilotstudien belegt und publiziert werden.

Die erfolgsversprechenden Ergebnisse der Pilotstudie „CYPRESS“ lassen den Studienleiter und das gesamte Studienteam die nächste Studienphase zum Einsatz von CyA zur Behandlung des pSS planen. Der Wirksamkeitsnachweis soll diesmal anhand einer größeren Population und Placebo-kontrolliert erfolgen. Die ziemlich lange Krankheitsdauer vor dem Studieneintritt und die kurze Behandlungsdauer in dieser Studie können als Gründe für ausbleibende Effekte auf die Sicca-Symptomatik angenommen werden. Daraus resultierend wäre für zukünftige Studien eine längerfristige Behandlung sicherlich sinnvoll, nicht zuletzt auch, um die singulär beschriebenen subjektiven Effekte des CyA auf die Xerostomie [28] genauer zu untersuchen.

Die Studienergebnisse der Prüfer-initiierten Pilotstudie „WII“ stützen die Daten aus der geriatrischen [30, 36, 41], osteologischen [31] und pädiatrischen Forschung [29, 32, 33] hinsichtlich der beschriebenen grundsätzlichen Machbarkeit dieser ungewöhnlichen Intervention und deren Potenzial. Zusätzlich werden die Ergebnisse aus der umfangreichen neurowissenschaftlichen Erforschung dieser Spielkonsole und ihrer Outcome-Parameter zur Gleichgewichtsfähigkeit bestätigt [34]. Angesichts dieses Studienerfolgs wird momentan die Ausweitung des Konzepts eines Heim-basierten physiotherapeutischen Übungsprogramms mittels einer Spielkonsole für andere rheumatologische Indikationen geprüft (Ankylosierende Spondylitis, Psoriasisarthritis). Eine Ausweitung dieses Therapiekonzeptes würde auch der Empfehlung entsprechen, dass sich Arthritis-Patienten an verschiedenen körperlichen Aktivitäten versuchen sollten, um auch diejenigen zu entdecken, die ihnen selbst Spaß bereiten. Dadurch erhalten die Patienten eine Vielfalt an Aktivitätsoptionen [42]. Folgerichtig und in Übereinstimmung mit der Absicht, den Arthritis-Patienten ein breites und differenziertes Angebot an Bewegungsprogrammen anzubieten, eröffnet die Wii-Konsole völlig neue Perspektiven.

Die vorläufigen Ergebnisse der dritten und noch laufenden Pilotstudie „CONSIDER“ haben sogar die Versorgungspraxis betroffener Patienten unmittelbar verbessert, indem Canakinumab im Sommer 2016 zur Behandlung des adulten Still-Syndroms in der europäischen Union zugelassen wurde. Mit Bezug auf die originären Absichten der nicht-kommerziellen Forschung, nämlich der Untersuchung von Fragestellungen an denen die Hersteller der Produkte in der Regel keine wirtschaftlichen Vorteile zu erwarten haben, übererfüllte die dritte Pilotstudie quasi ihr Ziel. Mit den Ergebnissen der Genexpressionsanalyse wurden die Interessen des Herstellers geweckt und die

Zulassungserweiterung für dieses Krankheitsbild erfolgreich bei der EMA beantragt. Eine Fortführung der CONSIDER-Studie zur Gewinnung weiterer Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten als Teil der Zulassungsauflagen ist genauso üblich wie zeitliche Verzögerungen von Studien nach Markzulassung (postmarketing studies) [43, 44]. Bei der langwierigen Rekrutierung muss weiterhin berücksichtigt werden, dass es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt und die Prävalenz zwischen 0,16 und 0,4 pro 100.000 Personen schwankt [12]. Die verfügbaren Daten bestätigen, dass die Regulation bestimmter Interleukin-Signalwege, wie für IL-1 und IL-6, für AOSD-Patienten einen prinzipiell vielversprechenden therapeutischen Ansatz darstellt. Beispielsweise untersuchte der Herstellers AB2Bio Ltd. ein IL-18 Bindungsprotein mit dem Wirkstoffnamen Tadekinig in einer klinischen Phase-II Studie bei AOSD (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02398435, noch unpubliziert [45]). Das Bindungsprotein soll dabei IL-18, einen Botenstoff aus der IL-1 Zytokinfamilie neutralisieren. Somit scheint insbesondere der IL-1 Signalweg von besonderem Interesse als zukünftige neue Behandlungsoption bei AOSD.

Selbstverständlich deckte die Analyse der drei Pilotstudien auch Kritikpunkte und Nachteile dieses Vorgehens auf. Einige der sekundären Endpunkte, insbesondere mit Bezug zu den Gesundheits- und Lebensqualitäts-Fragebögen, konnten den klinisch nachweisbaren Nutzen leider nicht unterstreichen. Bei der Interpretation der vorgestellten Ergebnisse aus der CYPRESS-Studie sollte berücksichtigt werden, dass das offene Studiendesign die Differenzen zwischen beispielsweise der Arzteinschätzung (signifikante Verbesserung der Gelenksymptomatik) und Patienteneinschätzung (Fragebögen) begründet. Darüber hinaus hätte eine bessere Einschluss-Strategie, zum Beispiel matched pairs, das Bias in der Pilotstudie „WII“ reduziert. Ein wesentlicher Punkt bei der Beleuchtung der nachteiligen Aspekte aller drei Studien ist sicherlich der zeitliche Rahmen. Bei den Studien CYPRESS & WII vergingen von der Erteilung des Ethikvotums bis zur Publikation der Ergebnisse jeweils über 6 Jahre (2010 – 2016). Pilotstudie „CONSIDER“ rekrutiert seit 2012 und hofft Anfang 2017 die Hälfte der gesuchten 68 Patienten einzuschließen. Somit lagen/liegen alle drei Studien weit außerhalb der veranschlagten Meilensteinplanung. In der letzten und noch laufenden Studie kann die schleppende Rekrutierung mit Verweis auf eine sehr seltene rheumatische Erkrankung erklärt werden. Dazu gestaltet sich die Motivation der anderen Studienzentren (meist Universitäten) bei dieser multizentrischen Pilotstudie teilweise als problematisch. Als Gründe für lange Rekrutierungszeiten in den beiden anderen Studien wurden fehlende

zeitliche Ressourcen im klinischen Alltag identifiziert und es wurde das Engagement zuweisender Rheumatologen deutlich überschätzt. Die CYPRESS- und WII-Studie erreichten dennoch jeweils ihr Einschlussziel von 30 Patienten. Das ist keine Selbstverständlichkeit in der wissenschaftsgeleiteten nichtkommerziellen Forschung.

Die dargestellten Nachteile und der Wirksamkeitsnachweis mit bisher ungenügender statistischer Power (zu kleine Stichprobengröße) unterstreichen den Bedarf von weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen, wie die Versorgung von rheumatischen Patienten weiter verbessert werden kann. Gleichzeitig können die erreichten Studienziele und der persönliche Nutzen für die Studienteilnehmer der CYPRESS- und WII-Studie sowie die Zulassung von Canakinumab für AOSD als Zeugnis dessen erachtet werden, dass nichtkommerzielle klinische Studien die Versorgungspraxis Rheumakranker tatsächlich verbessern können. Die gesundheitspolitische Bedeutung wissenschaftsgeleiteter, Prüfer-initierter Studien wurde bestätigt, denn alle drei Therapiekonzepte werden weiter erforscht, um so zukünftig den Patientinnen und Patienten neue Perspektiven bzw. Behandlungsoptionen anbieten zu können.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer Science + Business Media, 2010.
- 2 Shih WJ, Ohman-Strickland PA, Lin Y. Analysis of pilot and early phase studies with small sample sizes. *Stat Med*. 2004 Jun 30; 23(12):1827-1842.
- 3 Deutscher Bundestag. Stand und Bedingungen klinischer Forschung in Deutschland und im Vergleich zu anderen Ländern unter besonderer Berücksichtigung nichtkommerzieller Studien. 2010. [accessed 11.January 2017 at: <http://www.tab-beim-bundestag.de/de/untersuchungen/u135.html>]
- 4 Kuipers JG, Zeidler H. Seropositive chronische Polyarthritides. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F, eds. *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2001.
- 5 Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1983 Jun; 10(3):485-488.
- 6 Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *Jama*. 2010 Jul 28; 304(4):452-460.
- 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 Res Int*. 2013; 2013:640265.

- 8 Dörner T. Sjögren Syndrom. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F, eds. *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2001.
- 9 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 Sep; 36(9):1937-1942.
- 10 Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006 May; 65(5):564-572.
- 11 Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2010 May; 30(7):855-862.
- 12 Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul; 13(7):708-722.
- 13 Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar; 73(3):492-509.
- 14 Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec; 72(12):1897-1904.
- 15 Henkemeier U, Alten R, Bannert B, Baraliakos X, Behrens F, Heldmann F, Kiltz U, Kohm M, Konig R, Leipe J, Muller-Ladner U, Rech J, Riechers E, Rubbert-Roth A, Schmidt RE, Schulze-Koops H, Specker C, Tausche AK, Wassenberg S, Witt M, Witte T, Zernicke J, Burkhardt H. [Do we still need clinical studies in rheumatology?]. *Z Rheumatol*. 2016 Feb; 75(1):4-10.
- 16 Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, Smolen JS. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun; 71(6):836-844.
- 17 Overman CL, Jurgens MS, Bossema ER, Jacobs JW, Bijlsma JW, Geenen R. Change of psychological distress and physical disability in patients with rheumatoid arthritis over the last two decades. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 May; 66(5):671-678.
- 18 Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 May; 95(5):986-995.e981.
- 19 Hammond A. Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. *Musculoskeletal Care*. 2004; 2(3):135-151.
- 20 Stucki G, Kroeling P. Physical therapy and rehabilitation in the management of rheumatic disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Dec; 14(4):751-771.

- 21 Mertens JC, Kaplan V, Ciurea A. Diagnose und Therapie der rheumatoiden Arthritis. *Praxis (Bern 1994)*. 2008 Nov 19; 97(23):1211-1217; quiz 1218.
- 22 Lange U. Physiotherapie in der Rheumatologie. *Z Rheumatol*. 2015 Oct; 74(8):701-708; quiz 709-710.
- 23 Baillet A, Payraud E, Niderprim VA, Nissen MJ, Allenet B, Francois P, Grange L, Casez P, Juvin R, Gaudin P. A dynamic exercise programme to improve patients' disability in rheumatoid arthritis: a prospective randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr; 48(4):410-415.
- 24 Williams SB, Brand CA, Hill KD, Hunt SB, Moran H. Feasibility and outcomes of a home-based exercise program on improving balance and gait stability in women with lower-limb osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Jan; 91(1):106-114.
- 25 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Therapieempfehlungen. 2016. [accessed 20.Dezember 2016 at: <http://dgrh.de/therapieempfehlungen.html>]
- 26 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 Jun; 69(6):1103-1109.
- 27 Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, Gottenberg JE, Ramos-Casals M, Dorner T, Ravaud P, Vitali C, Mariette X, Asmussen K, Jacobsen S, Bartoloni E, Gerli R, Bijlsma JW, Kruize AA, Bombardieri S, Bookman A, Kallenberg C, Meiners P, Brun JG, Jonsson R, Caporali R, Carsons S, De Vita S, Del Papa N, Devauchelle V, Saraux A, Fauchais AL, Sibilia J, Hachulla E, Illei G, Isenberg D, Jones A, Manoussakis M, Mandl T, Jacobsson L, Demoulin F, Montecucco C, Ng WF, Nishiyama S, Omdal R, Parke A, Praprotnik S, Tomsic M, Price E, Scofield H, K LS, Smolen J, Laque RS, Steinfeld S, Sutcliffe N, Sumida T, Valesini G, Valim V, Vivino FB, Vollenweider C. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015; 1(1):e000022.
- 28 Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjogren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis*. 1986 Sep; 45(9):732-735.
- 29 Hammond J, Jones V, Hill EL, Green D, Male I. An investigation of the impact of regular use of the Wii Fit to improve motor and psychosocial outcomes in children with movement difficulties: a pilot study. *Child Care Health Dev*. 2014 Mar; 40(2):165-175.
- 30 Miller CA, Hayes DM, Dye K, Johnson C, Meyers J. Using the Nintendo Wii Fit and body weight support to improve aerobic capacity, balance, gait ability, and fear of falling: two case reports. *J Geriatr Phys Ther*. 2012 Apr-Jun; 35(2):95-104.
- 31 Laxminarayan R, Nutland H, Dean A. AB1397 Use of WII fit® in balance training in osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2013 June 1, 2013; 71(Suppl 3):717.
- 32 Salem Y, Gropack SJ, Coffin D, Godwin EM. Effectiveness of a low-cost virtual reality system for children with developmental delay: a preliminary randomised single-blind controlled trial. *Physiotherapy*. 2012 Sep; 98(3):189-195.

- 33 Deutsch JE, Borbely M, Filler J, Huhn K, Guarnera-Bowlby P. Use of a low-cost, commercially available gaming console (Wii) for rehabilitation of an adolescent with cerebral palsy. *Phys Ther.* 2008 Oct; 88(10):1196-1207.
- 34 Goble DJ, Cone BL, Fling BW. Using the Wii Fit as a tool for balance assessment and neurorehabilitation: the first half decade of "Wii-search". *J Neuroeng Rehabil.* 2014; 11:12.
- 35 Burke TN, França FR, Neto AD, Ramos LV, Caffaro RR, Marques AP. Accuracy of a new three dimension postural analysis system based on low cost infrared sensors and emmiters. *Ann Rheum Dis.* 2013 June 1, 2013; 71(Suppl 3):749-750.
- 36 Bieryla KA, Dold NM. Feasibility of Wii Fit training to improve clinical measures of balance in older adults. *Clin Interv Aging.* 2013; 8:775-781.
- 37 Jindal AK, Singh G, Pandya K. Qualitative research in medicine - An art to be nurtured. *Med J Armed Forces India.* 2015 Oct; 71(4):369-372.
- 38 Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, Zernicke J, Martini A, Junge G. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Nov 20; 13:50.
- 39 Stenström CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun 15; 49(3):428-434.
- 40 European Medicines Agency. Ilaris (Canakinumab): Summary of opinion (post authorization). 2016. [accessed 21. Dezember 2016 at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001109/WC500209243.pdf]
- 41 Homma R. Effects of the Wii on the physical and psychosocial condition of older adults in a senior residential facility [M.S.]. Ann Arbor: State University of New York at Buffalo; 2009.
- 42 Finckh A, Iversen M, Liang MH. The exercise prescription in rheumatoid arthritis: primum non nocere. *Arthritis Rheum.* 2003 Sep; 48(9):2393-2395.
- 43 Hoekman J, Boon WP, Bouvy JC, Ebbers HC, de Jong JP, De Bruin ML. Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Nov; 98(5):534-541.
- 44 Hoekman J, Klamer TT, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG, De Bruin ML. Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jul; 82(1):213-226.
- 45 U.S. National Institutes of Health. Therapeutic Use of Tadekinig Alfa in Adult-onset Still's Disease. 2015. [accessed 11.January 2017 at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398435?term=tadekinig&rank=1>]

Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung

„Ich, Jan Zernicke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „*Prüfer-initiierte klinische Studien für die evidenzbasierte medizinische Forschung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung*“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den Uniform Requirements for Manuscripts (URM) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen 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 DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Herr Jan Zernicke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kedor C, Zernicke J, Hagemann A, Gamboa LM, Callhoff J, Burmester GR, 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 Sep;35(9):2203-10.

Impact Factor (2015): 2,042

Eigenanteil: 20 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Beteiligung an der Planung der Studie inklusive Umsetzung der regulatorischen und materiellen Voraussetzungen für diese Studie, welche den strengen Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes unterlag
- Beteiligung an der Patientenrekrutierung
- Beteiligung an der Datenerhebung inkl. Funktionstests und Labor (ärztliche Tätigkeiten ausgenommen)
- Beteiligung am Management und Dokumentation der unerwünschten Ereignisse
- Mitarbeit am Studienabschlussbericht (clinical study report) zur Vorlage bei der Bundesoberbehörde und Ethikkommission
- Beteiligung an der Korrekturen am Manuskript und Zustimmung zur Veröffentlichung

Publikation 2: Zernicke J, Kedor C, Müller A, Burmester GR, Reißhauer 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 Disorders. 2016 Aug 18;17(1):351.

Impact Factor (2015): 1,684

Eigenanteil: 70 Prozent

Beitrag im Einzelnen

- Idee und Konzeption der Studie
- Beteiligung an der Umsetzung der regulatorischen, organisatorischen und materiellen Voraussetzungen
- Beteiligung an der Patientenrekrutierung und Patientenbetreuung
- Datenerhebung inkl. Funktionstests (ärztliche Tätigkeiten ausgenommen)

- Erstellen der Datenbank
- Dateneingabe & Transkription der Interviews
- Statistische Auswertung der Tests und qualitative Datenanalyse der Interviews
- Beteiligung am Verfassen des Artikels

Publikation 3: Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, Zernicke J, Martini A, Junge G. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatric Rheumatology Online Journal.* 2015 Nov 20;13(1):50.

Impact Factor (2015): 2,144

Eigenanteil: 20 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Beteiligung an der Planung der Studie inklusive Umsetzung der regulatorischen und materiellen Voraussetzungen für diese Studie, welche den strengen Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes unterliegt
- Beteiligung am Design und Logistik der Substudie
- Beteiligung an der Patientenrekrutierung
- Blutentnahme und Probenaufbereitung
- Steuerung des Probenversands aller deutschen Zentren
- Mitarbeit an jährlichen Sicherheitsberichten (annual safety report) zur Vorlage bei der Bundesoberbehörde und Ethikkommission
- Durchsicht des Manuskripts und Zustimmung zur Veröffentlichung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

PD Dr. med. Eugen Feist

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Jan Zernicke

Publikationen 1 – 3

Publikation 1: Kedor C, Zernicke J, Hagemann A, Gamboa LM, Callhoff J, Burmester GR, 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 Sep;35(9):2203-10.

Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	2015						<i>Eigenfactor® Score</i>
		Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	
1	ANN RHEUM DIS	35393	12.384	9.999	3.711	311	5.9	0.07572
2	NAT REV RHEUMATOL	4314	10.531	11.259	2.839	62	3.8	0.01997
3	ARTHRITIS RHEUM-US	45624	8.955	8.230		0	9.7	0.06752
4	ARTHRITIS RHEUMATOL	2586	6.009	6.050	1.473	330	1.4	0.00981
5	OSTEOARTH R CARTILAGE	11842	4.535	5.093	0.913	254	6.3	0.02612
6	RHEUMATOLOGY	16065	4.524	4.682	1.124	267	6.9	0.03258
7	CURR OPIN RHEUMATOL	4036	4.227	4.307	1.084	83	5.7	0.01013
8	ARTHRITIS RES THER	12302	3.979	4.707	0.478	360	5.7	0.02973
9	SEMIN ARTHRITIS RHEU	4022	3.946	4.256	0.641	103	7.2	0.00833
10	BEST PRACT RES CL RH	2750	3.267	4.275	0.021	48	6.6	0.00621
11	J RHEUMATOL	21354	3.236	3.316	0.834	332	>10.0	0.02400
12	ARTHRIT CARE RES	12091	3.229	4.641	0.635	208	6.3	0.02899
13	CURR RHEUMATOL REP	1948	2.976		0.592	76	4.8	0.00549
14	JOINT BONE SPINE	2957	2.946	2.798	0.521	71	5.9	0.00626
15	RHEUM DIS CLIN N AM	1718	2.791	2.348	0.386	44	8.3	0.00263
16	CLIN EXP RHEUMATOL	6739	2.495	2.349	0.418	285	6.7	0.01123
17	SCAND J RHEUMATOL	2877	2.307	2.428	0.634	71	9.8	0.00426
18	PEDIATR RHEUMATOL	493	2.144	1.870	0.164	61	3.4	0.00165
19	LUPUS	5674	2.118	2.352	0.622	196	6.5	0.00950
20	CLIN RHEUMATOL	5720	2.042	2.106	0.619	299	6.1	0.01139
21	INT J RHEUM DIS	1002	1.914	2.000	0.598	107	3.2	0.00336
22	MOD RHEUMATOL	2098	1.843	1.924	0.413	167	3.9	0.00580
23	RHEUMATOL INT	5121	1.702	1.677	0.478	253	4.5	0.01250
24	BMC MUSCULOSKEL DIS	5779	1.684	2.234	0.148	386	4.9	0.01959
25	JCR-J CLIN RHEUMATOL	1414	1.245	1.261	0.250	64	6.3	0.00300
26	REV BRAS REUMATOL	582	0.859	1.128	0.172	58	4.7	0.00116
27	Z RHEUMATOL	582	0.569	0.441	0.052	97	8.2	0.00056
28	ACTA REUMATOL PORT	311	0.553	0.861	0.159	44	5.1	0.00076
29	J MUSCULOSKELET PAIN	248	0.269	0.339		0	>10.0	0.00029
30	ARCH RHEUMATOL	12	0.220	0.244	0.033	60		0.00003
31	TURK J RHEUMATOL	50	0.150	0.250		0		0.00015
32	AKTUEL RHEUMATOL	39	0.069	0.073	0.026	39		0.00003

<http://doi.org/10.1007/s10067-016-3360-4>

Publikation 2: Zernicke J, Kedor C, Müller A, Burmester GR, Reißhauer 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 Disorders. 2016 Aug 18;17(1):351.

Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	2015						<i>Eigenfactor® Score</i>
		Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	
1	ANN RHEUM DIS	35393	12.384	9.999	3.711	311	5.9	0.07572
2	NAT REV RHEUMATOL	4314	10.531	11.259	2.839	62	3.8	0.01997
3	ARTHRITIS RHEUM-US	45624	8.955	8.230		0	9.7	0.06752
4	ARTHRITIS RHEUMATOL	2586	6.009	6.050	1.473	330	1.4	0.00981
5	OSTEOARTH R CARTILAGE	11842	4.535	5.093	0.913	254	6.3	0.02612
6	RHEUMATOLOGY	16065	4.524	4.682	1.124	267	6.9	0.03258
7	CURR OPIN RHEUMATOL	4036	4.227	4.307	1.084	83	5.7	0.01013
8	ARTHRITIS RES THER	12302	3.979	4.707	0.478	360	5.7	0.02973
9	SEMIN ARTHRITIS RHEU	4022	3.946	4.256	0.641	103	7.2	0.00833
10	BEST PRACT RES CL RH	2750	3.267	4.275	0.021	48	6.6	0.00621
11	J RHEUMATOL	21354	3.236	3.316	0.834	332	>10.0	0.02400
12	ARTHIT CARE RES	12091	3.229	4.641	0.635	208	6.3	0.02899
13	CURR RHEUMATOL REP	1948	2.976		0.592	76	4.8	0.00549
14	JOINT BONE SPINE	2957	2.946	2.798	0.521	71	5.9	0.00626
15	RHEUM DIS CLIN N AM	1718	2.791	2.348	0.386	44	8.3	0.00263
16	CLIN EXP RHEUMATOL	6739	2.495	2.349	0.418	285	6.7	0.01123
17	SCAND J RHEUMATOL	2877	2.307	2.428	0.634	71	9.8	0.00426
18	PEDIATR RHEUMATOL	493	2.144	1.870	0.164	61	3.4	0.00165
19	LUPUS	5674	2.118	2.352	0.622	196	6.5	0.00950
20	CLIN RHEUMATOL	5720	2.042	2.106	0.619	299	6.1	0.01139
21	INT J RHEUM DIS	1002	1.914	2.000	0.598	107	3.2	0.00336
22	MOD RHEUMATOL	2098	1.843	1.924	0.413	167	3.9	0.00580
23	RHEUMATOL INT	5121	1.702	1.677	0.478	253	4.5	0.01250
24	BMC MUSCULOSKEL DIS	5779	1.684	2.234	0.148	386	4.9	0.01959
25	JCR-J CLIN RHEUMATOL	1414	1.245	1.261	0.250	64	6.3	0.00300
26	REV BRAS REUMATOL	582	0.859	1.128	0.172	58	4.7	0.00116
27	Z RHEUMATOL	582	0.569	0.441	0.052	97	8.2	0.00056
28	ACTA REUMATOL PORT	311	0.553	0.861	0.159	44	5.1	0.00076
29	J MUSCULOSKELET PAIN	248	0.269	0.339		0	>10.0	0.00029
30	ARCH RHEUMATOL	12	0.220	0.244	0.033	60		0.00003
31	TURK J RHEUMATOL	50	0.150	0.250		0		0.00015
32	AKTUEL RHEUMATOL	39	0.069	0.073	0.026	39		0.00003

RESEARCH ARTICLE

Open Access



A prospective pilot study to evaluate an animated home-based physical exercise program as a treatment option for patients with rheumatoid arthritis

Jan Zernicke^{1*}, Claudia Kedor¹, Angela Müller², Gerd-Rüdiger Burmester¹, Anett Reißhauer² and Eugen Feist¹

Abstract

Background: Physical exercises and physiotherapy are of great importance for maintenance of joint function in patients with rheumatoid arthritis (RA). However, many RA patients complain about problems to receive prescriptions or have a lack of access to physiotherapy. Recent reports have shown positive effects of the Wii game console on physical and psychosocial conditions of patients with other underlying diseases. The primary objectives of this prospective controlled pilot study were to investigate feasibility and patients' assessment using an animated home-based exercise program.

Method: This pilot study was conducted as a single-center, cross-over trial with two treatment arms over 24 weeks. Eligibility criteria included patients with RA reaching low disease activity under therapy with a biological disease modifying anti-rheumatic drug (bDMARD). After detailed instruction, 15 patients started with a conventional home-based physical exercise program and 15 patients began with a predefined animated exercise program by using the Wii game console for 12 weeks. Afterwards, patients were crossed-over to the other treatment arm for another period of 12 weeks.

Multi-methodical assessments were performed by qualitative analysis of the interview-data as well as statistical analysis of functional tests and patient reported outcomes (PRO's).

Results: Evaluation of the interviews indicated feasibility and usefulness of the chosen animated home-based exercise program. Forefoot disabilities were identified as a main limiting factor for performing some of the animated exercises. After 12 weeks, both treatment arms showed improvement of functional tests without significant differences between groups: Overall muscle strength improved for a mean value of 10 Newton (+12 %) and the mean 6-min walk test (6-MWT) distance increased for 28 meters (+5 %).

Conclusion: This study showed that an animated home-based exercise program by using a Wii game console was feasible and beneficial for RA patients. Compared to standard physical home exercises, similar effects were observed indicating that such an animated program might be an alternative supportive option for RA patients.

Trial registration: ClinicalTrials.gov ID: NCT02658370 (19-Jan-2016).

Keywords: Rheumatoid arthritis, Exercises, Physical therapy, Rehabilitation, Patient perspective, Wii® game console

* Correspondence: jan.zernicke@charite.de

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Medicine, Chariteplatz 1, 10117 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with a prevalence of approximately 0.5 % in central Europe [1, 2]. The economic impact of RA is significant for the society as well as for the individual taking into account both direct and indirect costs [3]. The effectiveness of conventional and biologic disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has improved considerably the treatment outcomes in RA over the past 15 years [4, 5]. However, despite excellent medical treatment options, a high proportion of RA patients still complains about loss of physical function [6–8].

Hence, physical exercises and physiotherapy are of high importance for maintenance of joint function in patients with rheumatoid arthritis. International guidelines for long-term treatment of RA also recommend non-pharmacological interventions as adjunctive therapy to pharmacologic treatment [9, 10]. In this context, many publications underline that physical therapy plays an important role regarding preventative, curative and rehabilitative aims in the treatment of RA patients. Especially patients with progressive and aggressive arthritis benefit from physiotherapy and physical exercises. These RA patients can delay or even avoid an early invalidity as well as improve their fitness [11–16].

Following these recommendations and guidelines, RA patients should be encouraged to be as physically active as possible. Even high-intensity exercises have been described as safe and effective for RA patients without increasing disease activity. In this setting, rheumatologists and physical therapists only have to take into account individual patient requirements and current joint damage before approving weight bearing and/or high-intensity exercises [17–22].

Furthermore, arthritis patients should try different activities to find those they enjoy and to have a variety of physical activity options [23]. Development and evaluation of programs and strategies to promote long-term, self-directed physical activity in community-based settings are recommended for future research [24]. However, many RA patients report about a lack of access to physical therapy and supervised community-based exercises.

By considering these difficulties, an animated physical exercise program using a game console could be an alternative approach. The exercise-based game software Wii-fit for the Nintendo™ Wii game console was released in 2007 and has generated a specific interest of investigation. Recent publications have shown positive effects of the Wii activity games and exercises on physical and psychosocial conditions of patients with different underlying diseases. The results of a randomized cross-over trial of children with movement difficulties appreciate the use of Wii fit within the therapeutic programs. [25] To quote another example, present results support the

use of the Wii-fit program as a feasible, safe and potentially effective therapeutic tool to augment the rehabilitation of young children with developmental delay [26]. The exercise based game-software also demonstrated positive outcomes at the impairment and functional levels of a person with cerebral palsy [27]. It had been illustrated in a case study that the use of Nintendo Wii™ fit training and body weight support were effective interventions to achieve functional goals also in elderly patients with lower limb amputation [28].

Taken together, this tool has inspired the use especially in the domain of neuro-rehabilitation as a training device for balance ability. From 2007 to 2010 only ten Wii-fit balance related scientific papers have been published on the medical usefulness of the Wii-fit program, but afterwards the number of papers has shown an exponential increase [29]. In the field of osteology, this animated program has been investigated only once showing beneficial results of balance training in patients with osteoporosis [30]. Consequently, it shows that the Wii console can be a serious object of investigation and a valid instrument [31, 32]. In fact, a home-based animated physical exercise program could be also cost-effective. It is freely available and adjustable to the individual situation.

In this pilot study, we aimed to investigate at first the feasibility and patients acceptability of a mainly home based animated physical exercises program in RA in order to potentially proof the concept. Furthermore, different physical outcome measures and PRO's were captured to allow a comparison of treatment effects and estimation of needed sample size for further studies.

Methods

This pilot study was conducted as an investigator initiated, not manufacturer supported, single-center, crossover trial with two treatment arms over 24 weeks. Six game consoles were purchased and distributed for free to the patients.

Patients fulfilled the 1987 and 2010 American College of Rheumatology (ACR) criteria for RA [33, 34]. Inclusion criteria included patients achieving a self-reported disease activity (patients' global assessment, PtGA) < 30 mm under therapy with a biological DMARD therapy according to label. Thus, all patients were inadequate responders and/or showed intolerance to conventional DMARDs [cDMARDs]).

Patients only on cDMARD therapy were excluded with the aim to investigate a homogeneous cohort with established and advanced RA. We addressed the question whether such a cohort could further benefit from standard physiotherapy in comparison to an animated exercise program. Key exclusion criteria were epilepsy, flare of RA and a previous use of a Wii console for more than 5 h. To ensure standardized instruction for the animated

exercise program, this was a mono-centric study and all participants were recruited from the out-patient department of the Department of Rheumatology at Charité University Hospital Berlin. The study has been approved by the Ethics Committee of the Charité university hospital in Berlin. All subjects' written consent was obtained according to the Declaration of Helsinki.

The console – tool of investigation

The Wii console by Nintendo™ is a home video game console. The primary controller for the console (Wii Remote) can be used as a handheld pointing device which detects movement in three dimensions. It uses a combination of built-in accelerometers and infrared detection to sense its position in 3D space, when pointed at the LEDs in the sensor bar, which is located on the top of the TV. This allows users to control the game with physical gestures as well as button activation [35, 36].

Wii fit plus, the software we used for this study, was released in 2009 and contains more than 50 exercises and activity games. The exercises are separated into four categories: Yoga, muscle strength, balance games and aerobic [37, 38].

The fitness software Wii-fit plus comes together with a balance board. This peripheral device is like a scale with four sensors (left side/right side and front/back) and looks most similar to a step-board. The Balance board was found to be a valid tool for assessing standing balance [32] and is also sensitive for lateral movements and shifting of weight on the toes or heel. In general, the Wii console is an easy, rather inexpensive and intuitively to use device which does not require a special education. Furthermore, the integrated tutorial is sufficient to guide the user through the menu.

Treatment plan

Fifteen patients started with the animated exercise program by using the Wii game console (Wii-group) for 12 weeks and 15 patients started with a conventional home-based physical exercise program (PT-group). Afterwards, patients were crossed-over to the other treatment arm for another period of 12 weeks. The recruitment strategy comprised informational events for the local patient groups as well as presentations at public meetings. The highest number of attendees was recruited from the outpatient unit of the rheumatology department at the Charité. Patients were enrolled in an alternate mode and at the beginning of each program, the participants were instructed in detail. The patients were asked to participate in 2 or 3 supervised sessions (approximately 1 h/session) in order to rehearse the exercises of the conventional physical exercise program or to become acquainted with the game console, respectively. At the end of the introduction phase, all patients received a manual, which was conducted in cooperation

with physiotherapists. According to the training schedule, every patient was stimulated to exercise 3 times a week for approximately 30 min/session.

Approach in the Wii-group

Before study start, the exercises and activity games of the Wii™ fit plus software were judged by physiotherapists and the study group in order to exclude such exercises in advance, which do not qualify for RA patients. As a result, the manual for the Wii-fit exercise program comprises five illustrations (screenshots) of the software menu, where improper exercises were crossed out. In more specific terms, this means that patients could select from at least 12 Yoga exercises, 11 muscle-strength exercises, 7 balance games and 6 aerobic exercises. For the duration of the study, patients in the Wii group loaned a commercially available game console (Wii-console) together with the Wii-fit software and the balance board for use at home. The intention of this study group was that patients were allowed to choose the exercises by themselves, but with the obligation of doing at least two exercises from each category.

Approach in the PT-group

In preparation of this study a compilation with 31 exercises especially for RA was developed by physiotherapists and the study group. The conventional home-based physical exercise program was also divided into four categories: strength training (10 exercises), coordination (2), joint mobility (10) and relaxation (9). The ambition of this treatment arm was to reflect the routine of a home-based physical exercise program as exact as possible. First and foremost, the physiotherapists assessed the patients status during the first session of the introduction phase (i.e. stage of RA, joint mobility, age, deficiency of muscle strength). Secondly, the physiotherapists chose individual exercises from the study specific compilation and practiced each exercise with the patient. Finally, every patient in the PT-group received a manual with 10 to 12 exercises, adapted to his/her individual needs. Intensity, rest interval and repetitions of the exercises were not pre-defined with respect to the diversity of the participants and to avoid therapeutic problems.

A multi-methodical approach was used for this study to determine effects and estimate feasibility: analysis of qualitative and quantitative data.

Qualitative data collection

Qualitative research approach in its diversity is a mean-while accepted approach in order to understand the *why* and *how* of human actions. Both qualitative and quantitative methods complement each other, including medicine [39]. For this trial, we chose the approach of a qualitative data analysis (QDA), in detail a '*summarizing qualitative content analysis*' of interviews [40, 41].

Semi-structured, face to face interviews were performed and recorded at baseline, week 12 and week 24. The decision to use semi-structured interview technique was based on the opportunity for both interviewer and interviewee to discuss some topics in more detail. With open ended questions the patients were asked to explain their experiences of the last 12 weeks. In addition, a series of predefined questions helped the interviewee to express his/her experience. All interviews were transcribed into a written form and patient's explanations were analyzed by using special software for coding patient's response (open code 4.0.1 [42]).

The analysis of interview material followed three steps: First, transcripts were organized, reduced and prioritized to identify issues and ideas that are relevant to the focus of the evaluation. Second, the words and phrases of each patient, which were used to describe the experience with the exercise program, were extracted and coded. As a third step, an inter-individual comparison was done by structuring and grouping of similar kinds of codes into categories. These categories were developed exclusively on the basis of the interview data in an inductive approach [40]. The codes as well as categories were discussed and revised continuously by the study group (2 physicians, 1 sports scientist) in order to increase the inter-individual consensual comprehension and to avoid counterproductive coding.

Due to its nature, these qualitative data do not qualify for statistical analysis but are useful for evaluation of feasibility.

Definition of high-responder, low-responder & non-responder

Patients' response was judged on the basis of the interviews and the consoles diary function. Participants were rated as high-responders if a high motivation was expressed at the end of each treatment arm according to the interview. In addition, high-responders were evaluated as overachievers by diary and/or described an interest in continuation of the exercise. A patient was classified as a low-responder, if the training schedule was met and a neutral point of view displayed regarding the exercise program. Non-responders were defined as underachiever by practicing less than two times a week and expressing a low level of motivation.

Patient reported outcomes (PRO's)

Patient reported outcomes cover 3 domains and were assessed at baseline, week 12 and week 24 visits: physical function was measured using the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), disease activity was evaluated using patient's global assessment on a 100 mm visual analogue scale (PtGA) and quality of life was assessed using the Short Form 36-Item (SF36) questionnaire [43, 44].

Physical function tests

At Baseline, week 12 and week 24 visits, nine muscle groups were assessed using a hand held dynamometer (isometric measurement). Measured muscle groups included neck extensors, neck flexors, shoulder abductors, elbow extensors, elbow flexors, 3-point grip strength, hip flexors, knee extensors and knee flexors. The mean value of a triple measurement of each muscle group was used for further calculation. The hand held dynamometer (CITEC by CIT Technics) had been utilized before in clinical trials to investigate myositis and has been described as a reliable tool [45].

Changes of physical status were further assessed using respiratory function test. At each visit, the peak expiratory flow was taken by a peak flow meter (Vitalograph® peak flow meter by Vitalograph, Ireland). The mean value of a triple measurement was used for further calculation. A change of +8 % and -11.8 % was defined as being medically important [46]. At the end of each visit, the patients were asked to perform a six-minute walk test (6-MWT). The 6-MWT is an appropriate tool to assess the submaximal level of functional performance and is utilized in many conditions [47]. A MCID of 20 meters have been specified for this study [48, 49].

Statistics

To compare both groups statistical analyses were performed with SPSS (Version 20.0.0.1) using the 'Analysis of Covariance' (ANCOVA), adjusted for baseline status. Due to the fact of different pre-conditions at the beginning of the second treatment period (after cross-over), we focused on statistical 'head to head' analysis of the week 12 results. A paired *t*-test was used to compare mean changes of the cohort.

Results

A total of 30 RA patients (25 females, 5 males) with a mean age of 56 ($SD \pm 9$) years were enrolled. The mean disease duration was 13 ($SD \pm 9$) years at baseline. 12 patients were currently treated with Rituximab, 10 patients with Tocilizumab, 5 with Abatacept, 2 with Etanercept and 1 patient was treated with Certolizumab during the study. 21 patients (70 %) had been treated before with another bDMARD, 15 patients (50 %) with ≥ 2 other bDMARDs. Mean patients VAS was 16.8 mm ($SD \pm 8$) at baseline with a corresponding DAS28 of 2.8 ($SD \pm 1.2$). The mean DAS28 slightly decreased at week 12 visit (-0.2) but returned to baseline level at the end of the study. The detailed baseline characteristics are shown in Table 1. Three female patients dropped out prior to the cross-over visit. Two of these patients dropped out due to motivational reasons during the study phase with conventional home-based physical exercises. One patient complained about lack of time to use the Wii console.

Table 1 Baseline characteristics of patients

	Total	Patients starting with animated exercise program (Wii console) ^a ¹	Patients starting with conventional home-based physical exercises ^a ¹
Number of patients, n	30	15	15
Age (years), mean (SD)	56 (± 9)	52 (± 8)	59 (± 9)
Age (years), min.	34	34	45
Age (years), max.	69	65	69
Age > 60 years, n (%)	11 (37 %)	3 (20 %)	8 (53 %)
Age 50 – 60 years, n (%)	10 (33 %)	7 (47 %)	3 (20 %)
Age < 50 years, n (%)	9 (30 %)	5 (33 %)	4 (27 %)
Female, n (%)	25 (83 %)	10 (67 %)	15 (100 %)
Disease duration (years), mean (SD)	13 (± 9)	10 (± 7)	16 (± 9)
disease duration (years), max.	36	26	36
disease duration (years), min.	1	1	1
DAS28, mean (SD)	2.8 (± 1.2)	3.0 (± 1.5)	2.6 (± 0.9)
DAS28 score, max.	5.3	5.3	4.4
DAS28 score, min.	0.5	0.9	0.5
HAQ-DI score, mean (SD)	0.85 (± 0.53)	0.72 (± 0.52)	0.98 (± 0.51)
HAQ-DI score, max.	1.75	1.75	1.63
HAQ-DI score, min.	0.00	0.00	0.00
Patient's VAS disease activity, mm	17	16	18
Current biological DMARD therapy			
Rituximab, n (%)	12 (40 %)	7 (47 %)	5 (33 %)
Tocilizumab, n (%)	10 (33 %)	5 (33 %)	5 (33 %)
Abatacept, n (%)	5 (17 %)	2 (13 %)	3 (20 %)
Etanercept, n (%)	2 (6 %)	1 (7 %)	1 (7 %)
Certolizumab, n (%)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (7 %)
Previous biological DMARD therapy			
Rituximab, n (%)	4 (13 %)	2 (13 %)	2 (13 %)
Tocilizumab, n (%)	3 (10 %)	1 (7 %)	2 (13 %)
Abatacept, n (%)	2 (6 %)	1 (7 %)	1 (7 %)
Etanercept, n (%)	10 (33 %)	7 (47 %)	3 (20 %)
Certolizumab, n (%)	1 (3 %)	1 (7 %)	0 (0 %)
Golimumab, n (%)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (7 %)
Secukinumab, n (%)	1 (3 %)	1 (7 %)	0 (0 %)
Infliximab, n (%)	6 (20 %)	2 (13 %)	4 (27 %)
Anakinra, n (%)	1 (3 %)	1 (7 %)	0 (0 %)
≥ 3 previous biological DMARD's, n	7 (23 %)	4 (27 %)	3 (20 %)
≥ 2 previous biological DMARD's, n	8 (27 %)	4 (27 %)	4 (27 %)
only 1 previous biological DMARD, n	6 (20 %)	2 (13 %)	4 (27 %)

^a¹With a cross-over to the other treatment arm after 12 weeks SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum; HAQ-DI, health assessment questionnaire disability index; DAS28, disease activity score using the 28 joint count; DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; VAS, Visual analogue scale

Results of the interview analysis

More than 22 h of interview data were transcribed and analyzed with a mean duration of 15 min of each

interview ($SD \pm 7$). The assessment of patient's response showed that about half of the participants in each group were motivated and adherent to the exercise with very

little difference between groups. The highest proportion (14 patients in each group), had trained more than three times a week and was very interested in continuing (Fig. 1).

The results of the interview analysis were divided into 2 categories: patients reported effects (Fig. 2) and points of advantages as well as criticism of the respective treatment forms (Fig. 3). These schemes are to be understood as the main result of the extensive qualitative content analysis of the interviews.

Reported treatment effects

With respect to most frequent accompanied events (in a positive manner), patients in both treatment arms described exhaustion or physical strain (PT-group 43 %; Wii-group 50 %), sweating (PT-group 33 %; Wii-group 47 %), muscle soreness (PT-group 37 %; Wii-group 37 %) and the feeling to be more awake (PT-group 13 %; Wii-group 10 %) as effects during the exercises and shortly thereafter (short-time effects). On the other hand, patients also reported improved joint mobility (PT-group 43 %; Wii-group 37 %), enhanced muscular strength (PT-group 33 %; Wii-group 27 %), improved physical awareness (PT-group 30 %; Wii-group 27 %) and improved sense of balance (PT-group 10 %; Wii-group

20 %) as effects at the end of each treatment (long-time effects). The reported feedback from both groups is comparable without relevant differences. The ability to induce all these effects was reported by patients in both groups (Fig. 2).

Advantages and criticism explained by the Wii-group

According to patients feedback in interviews the most frequently explained advantages of the animated exercise program were the following: to have more fun (66 %), to raise the motivation due to animation (57 %), to have more ambition due to ranking of the results (53 %) and to have a wide variety of exercises (33 %). Individual painful exercises (57 %), individual exercises too difficult (33 %) and time consuming explanations of the exercises (27 %) were the essential reported points of criticism of the animated exercise program. Mainly forefoot disabilities were identified as limiting factor for performing some of the exercises, when standing on the Wii Balance-Board (37 %). These patients with forefoot deformities reduced the practice time or ignored these individual exercises.

Despite of the criticism and disadvantages, all patients expressed a general feasibility and easy handling of the



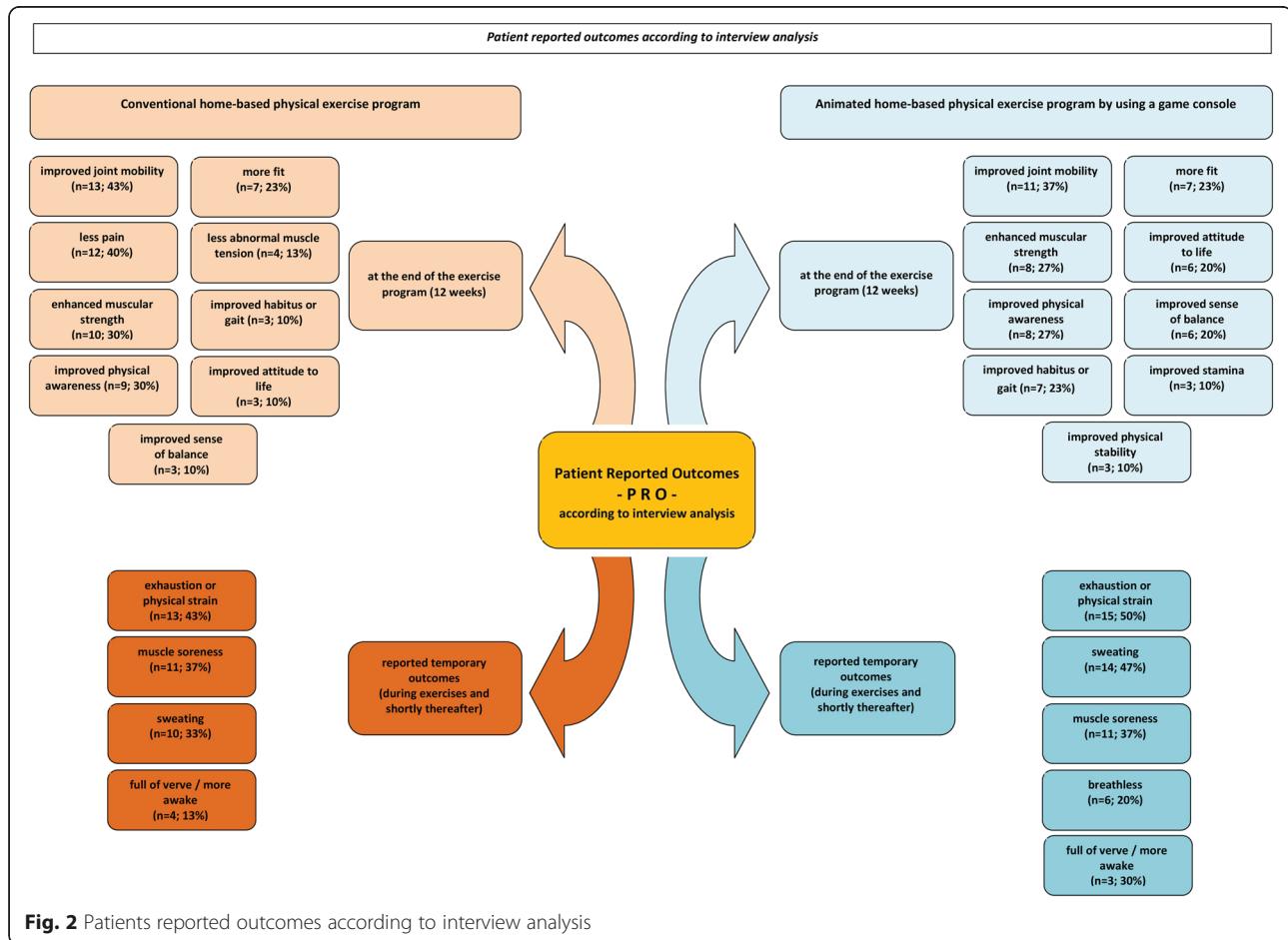


Fig. 2 Patients reported outcomes according to interview analysis

game console for RA patients. The motivating aspect of the game console plays an important role independently of patients' age and disease duration. Many patients stated a positive influence by the game console on their perseverance during the exercising time. More details are shown in Fig. 3.

Advantages and criticism explained by the PT-group

In contrast, items like specific and personalized exercises (40 %), independency from devices (33 %) as well as being more effective (27 %) were the most commonly reported advantages of the conventional physical exercise program. Less motivation (50 %), the fact of performing the exercises alone (20 %) and an insufficient variety of the exercises (13 %) can be interpreted as key disadvantages of the conventional home-based exercise program according to the interview analysis. Individual painful exercises were also described in this group (20 %).

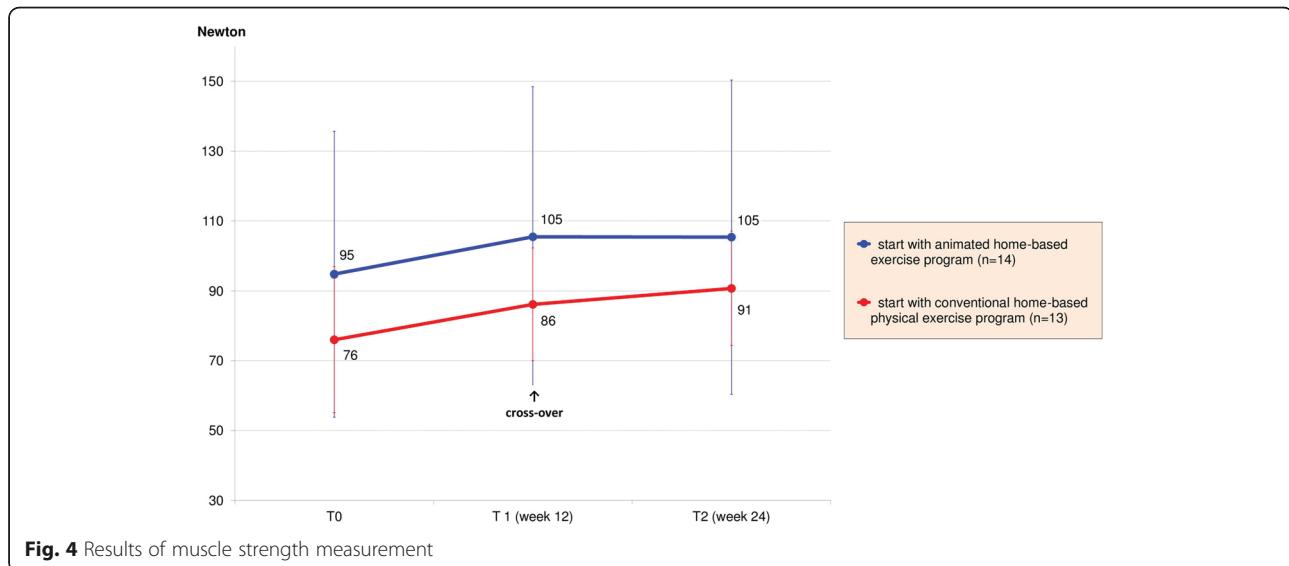
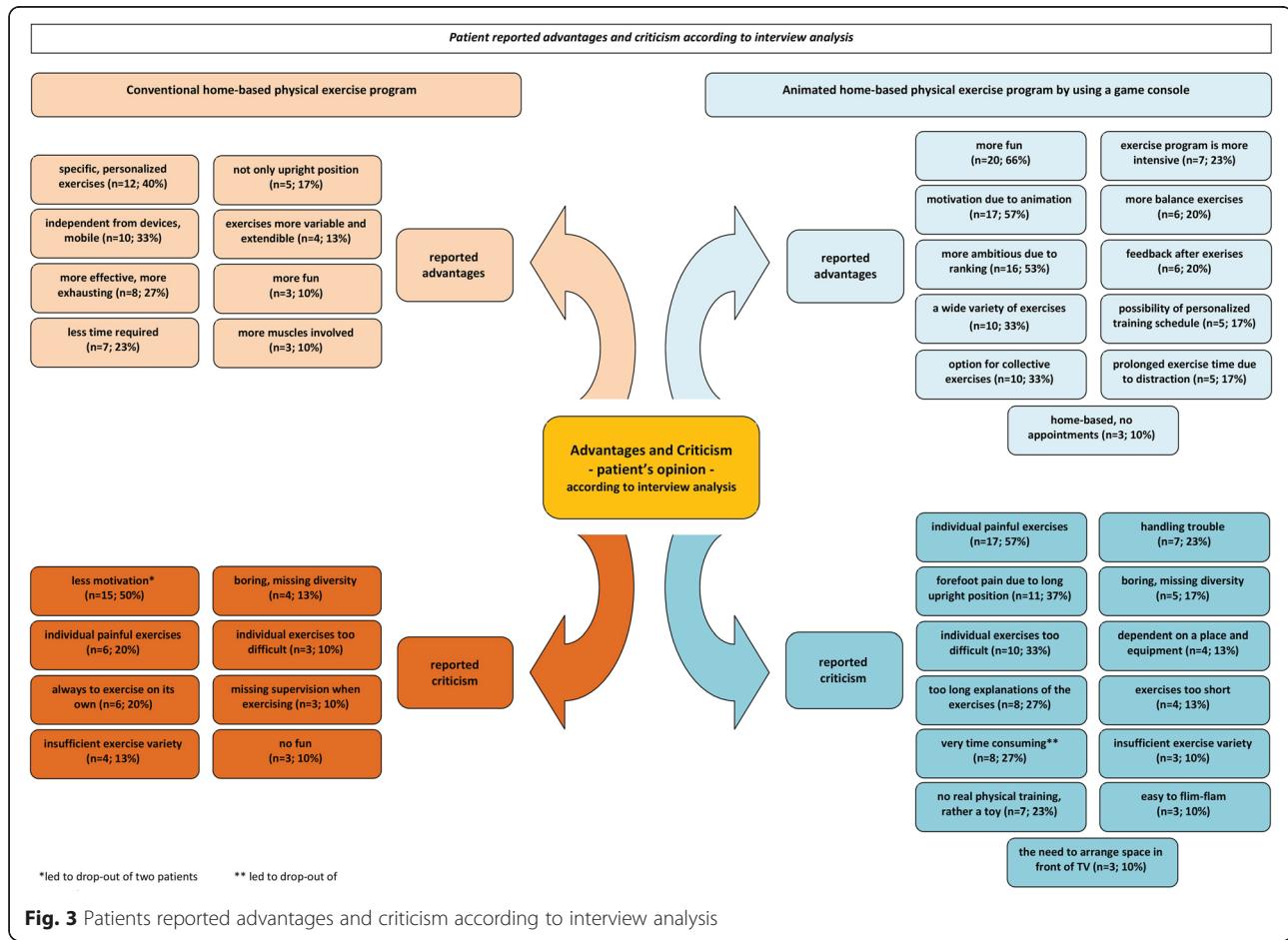
Test results

Assessments at week 12 and week 24 showed a benefit from both exercise programs. The analysis of tests showed no significant differences between both treatment arms

after 12 weeks: Patient's muscle strength was significantly improved by a mean value of 10 ($SD \pm 12$) Newton ($p < 0.001$) representing an increase of +12 %, see also Fig. 4. The difference on improvement between both groups of 1.8 Newton was low and non-significant ($p = 0.737$). A detailed analysis of each muscle group is provided in Additional file 1.

Of note, a clinically important improvement of the mean 6-MWT was observed. As shown in Fig. 5, the mean distance was increased by 28 ($SD \pm 64$) meters after the first 12 weeks of treatment representing an increase of +5 % ($p = 0.044$). The difference of improvement between both groups of 9 m was without relevance and non-significant ($p = 0.694$). Results of respiratory tests showed no effects after 12 weeks. The peak expiratory flow at week 12 remained almost unchanged at 393 ($SD \pm 101$, $p = 0.965$) liter/ minute on average with a difference of improvement of 12 liter/ minute between both groups ($p = 0.569$).

Week 24 results suggested that the sequence of applications was of minor relevance. The patients who started with the conventional home-based physical exercises and then crossed-over to the animated exercise program



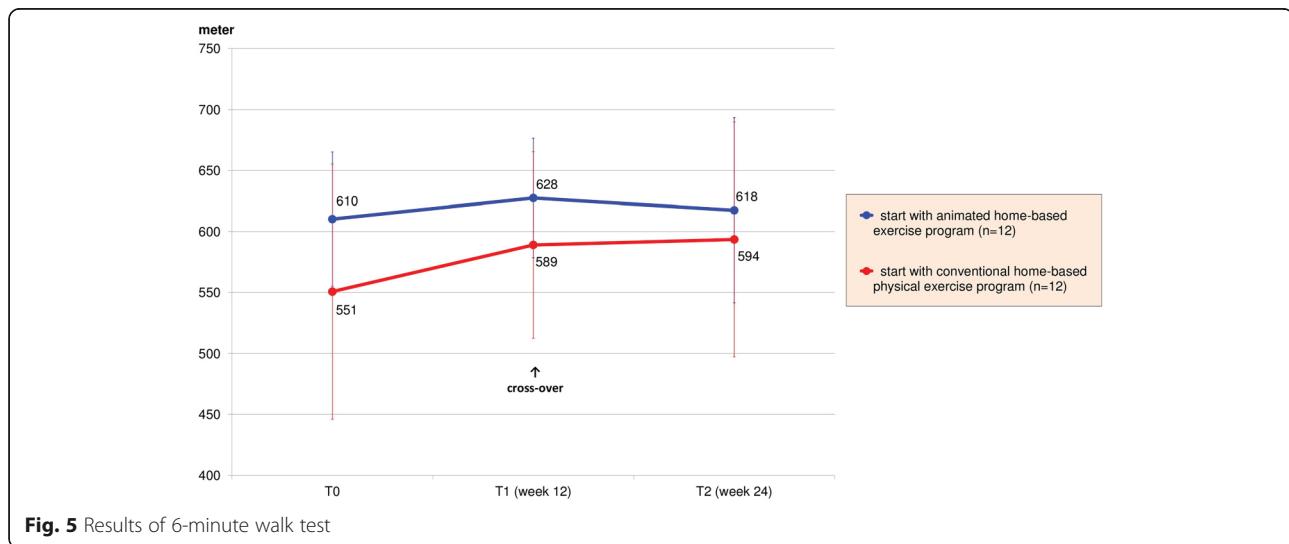


Fig. 5 Results of 6-minute walk test

at week 12 had a mean improvement of muscle strength of 15 Newton (+20 %, $p = 0.012$) at the end of study. In comparison, the group with the other treatment order achieved an increase of 10 Newton (+11 %, $p = 0.012$). Analysis of Co-Variance of week 24-results and adjusted for baseline status showed a higher difference between both groups at week 24 (2.8 Newton, $p = 0.670$) than group-differences observed at week 12 (1.8 Newton, $p = 0.737$). Analysis of the 6-MWT disclosed similar results: at week 24 and compared to baseline, the study group that started with conventional physical exercises and subsequent animated game console program improved by a mean value of 7.8 % ($p = 0.096$) compared to 1.3 % ($p = 0.767$) of the other treatment sequence (9.1 m difference between groups; $p = 0.782$, Figs. 4 and 5).

Patient Reported Outcomes (PRO's)

The mean changes of HAQ-DI, SF36 and PtGA results were without statistical significance between groups. Low variations of changes of PRO's between both groups indicates an equal performance of both treatment strategies (Additional file 2).

Evaluation of the game console's diary

Twenty-three virtual diaries have been analyzed regarding exercise time and frequency in order to check response on the one hand and feasibility on the other hand. We observed a total practice time/patient of less than 2 h (non-responder) as well as daily activities with more than 73 h exercising time during the 12-week period (high-responder). 14 patients exercised more than 12 h each (e.g. 3 × 20 min per week/patient), 10 patients practiced more than 18 h each (e.g. 3 × 30 min per week/patient) and 8 patients had a total exercising time more than 27 h each (e.g. 3 × 45 min per week/patient).

The very best attendee, an elderly patient, performed the animated fitness program 81 times and had an overall of 4404 min exercising time during the 12-weeks treatment period (6 h per week on average).

Discussion

To our best knowledge, this is the first study using the Wii® console for treatment of patients with rheumatoid arthritis in a controlled setting.

Results of this study show that such an approach was beneficial to RA patients. Compared to standard physical home exercises, similar effects on muscle strength improvement and 6-MWT difference in both treatment groups were observed. Therefore such an animated program may be an alternative or additional option for RA patients depending on their individual preferences.

In this study, feasibility of a home based exercise program for RA patients by using a freely available Wii game console was confirmed. The recorded long exercising time and the high frequency using the game console by the high-responders can be interpreted as definite indicators for feasibility and acceptability. In particular, following the patients' reported advantages of the game console, it could be a valuable opportunity for additional physiotherapy-like exercises for interested RA patients. Of course, the analysis of more than 22 h of interview material revealed also points of criticism as well as disadvantages of the tool (e.g. occasionally painful or time-consuming). These statements underline the need for further investigations how to best implement this approach in daily life.

In agreement with the overall result of a review about exercises in RA by Stenström and Minor [24], in this study no change in patient's disease activity (PtGA, DAS28) and patient's reported outcomes (HAQ, SF36)

was also observed. However, other important functional benefits were achievable in addition to treatment effects of biologics.

Our study was limited due to the predefined alternating enrollment mode. In this context, all five male patients started with the animated home-based exercise program. This circumstance resulted in a higher baseline level of the function tests of that group which was however statistically adjusted. A matched pairs strategy (e.g. gender, age, stage of RA) could be an important option for further studies. Due to the characteristic of the game console, the exercises in both treatment groups were not totally identical. To reduce this particular bias, we used a pre-defined compilation of 31 exercises for conventional physical exercises inclusive comparable categories to the animated program (strength training, coordination, joint mobility, and relaxation). Lastly, these results do not refer to treatment changes and individual changes of disease activity during the course of the study.

Specific reasons for the obtained differences between both treatment sequences were not identified, but these results possibly point out an enhanced motivation for exercise by an animated enjoyable program.

By interpreting the results of this study, it is important to keep in mind the mean age of the participants (\bar{O} 56 years) as well as the relatively long mean duration of their RA (\bar{O} 13 years). In this context, an exercise time of up to 6 h per week by using the game console seems to be an striking and impressive result. The assessed acceptability of the animated exercise program by study population may also implicate a feasibility for younger and early RA patients. Therefore, with respect to the initially mentioned aim to offer RA patients a variety of physical activity options [23], the Wii console opens up new perspectives.

Conclusion

Test results and interview analysis of this study lead to the assumption that an animated home-based exercise program by using a Wii® game console might be one of the enjoyable physical activities to maintain or improve RA patients' fitness. This study showed that such a program was beneficial to and feasible for RA patients. Moreover the motivating aspect of the game console plays an important role independently of patients' age and disease duration. Therefore, our developed treatment program could be also a good option for elderly RA patients in advanced stages of disease. Compared to standard physical home exercises, similar effects were observed indicating that such an animated program may be an alternative supportive option for RA patients integrating fun into the patients' treatment concepts.

Additional files

Additional file 1: Results of muscle strength measurement (in detail). (XLSX 15 kb)

Additional file 2: Patient reported outcomes (questionnaires). (DOCX 746 kb)

Abbreviations

6-MWT, six-minute walk test; ACR, American College of Rheumatology; bDMARD, biological disease modifying anti-rheumatic drug; cDMARD, conventional disease modifying anti-rheumatic drug; DAS28, disease activity score (28 joints); HAQ-DL, health assessment questionnaire; MCID, minimal clinically important difference; PRO's, patient reported outcomes; PtGA, patient's global assessment; QDA, qualitative data analysis; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; SF36, short form 36-item questionnaire.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

No funding was obtained for this study.

Availability of data and material

The dataset analysed during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

All authors included on this paper fulfill the requirements of authorship according to ICMJE guidelines. In addition there is no one else who fulfills the criteria but has not been included as an author. EF and JZ conceived of the study. GRB, EF, AR and JZ have made substantial contribution to the conception and design of this study. CK was responsible for selection of patients, physical examinations and the informed consent process. CK also supported the statistical analysis and interview analysis. AM was responsible for training and supervising of the patients during the phase with the conventional home-based physical exercise program. EF helped to analyse the qualitative data and helped to draft the manuscript. JZ performed the tests and interviews (including transcription and analysis), carried out the statistical analysis and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study has been approved by the Ethics Committee of the Charité University hospital in Berlin on 14-SEP-2010 (reference number: EA1/189/10). All patients gave their written informed consent before any study related procedure occurred.

Author details

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Medicine, Chariteplatz 1, 10117 Berlin, Germany. ²Charité Health Care Center for Physical Medicine, Chariteplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

Received: 20 January 2016 Accepted: 6 August 2016

Published online: 18 August 2016

References

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7.
2. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130–6.
3. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(1):28–33.

4. Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1897–904.
5. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3):492–509.
6. Overman CL, Jurgens MS, Bossema ER, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Geenen R. Change of Psychological Distress and Physical Disability in Patients With Rheumatoid Arthritis Over the Last Two Decades. *Arthritis Care Res.* 2014;66(5):671–8.
7. Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, Smolen JS. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):836–44.
8. Ma YV, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, Prevalence, Costs, and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the United States: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):986–95. e981.
9. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):328–46.
10. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):34–45.
11. Hammond A. Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. *Musculoskeletal care.* 2004;2(3):135–51.
12. Stucki G, Kroeling P. Physical therapy and rehabilitation in the management of rheumatic disorders. *Baillière's best practice & research Clinical rheumatology.* 2000;14(4):751–71.
13. Mertens JC, Kaplan V, Ciurea A. Diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. Article in German. *Praxis (Bern 1994).* 2008;97(23):1211–7. quiz 1218.
14. Lange U. Physical medicine in rheumatology. Article in German. *Z Rheumatol.* 2012;71(5):363.
15. Baillet A, Payraud E, Niderprym VA, Nissen MJ, Allenet B, Francois P, Grange L, Casez P, Juvin R, Gaudin P. A dynamic exercise programme to improve patients' disability in rheumatoid arthritis: a prospective randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England).* 2009;48(4):410–5.
16. Williams SB, Brand CA, Hill KD, Hunt SB, Moran H. Feasibility and Outcomes of a Home-Based Exercise Program on Improving Balance and Gait Stability in Women With Lower-Limb Osteoarthritis or Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(1):106–14.
17. de Jong Z, Munneke M, Zwijnderman AH, Kroon HM, Ronday KH, Lems WF, Dijkmans BA, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP, Hazes JM, et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1399–405.
18. de Jong Z, Munneke M, Zwijnderman AH, Kroon HM, Jansen A, Ronday KH, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, Van den Ende CH, Breedveld FC, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2415–24.
19. Munneke M, de Jong Z, Zwijnderman AH, Ronday HK, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, Kroon HM, Vliet Vlieland TP, Hazes JM. Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(3):410–7.
20. van den Hout WB, de Jong Z, Munneke M, Hazes JM, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP. Cost-utility and cost-effectiveness analyses of a long-term, high-intensity exercise program compared with conventional physical therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):39–47.
21. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England).* 2012;51(3):519–27.
22. de Jong Z, Munneke M, Jansen LM, Ronday K, van Schaardenburg DJ, Brand R, van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Zuijderduin WM, Hazes JM. Differences between participants and nonparticipants in an exercise trial for adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(4):593–600.
23. Finch A, Iversen M, Liang MH. The exercise prescription in rheumatoid arthritis: primum non nocere. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2393–5.
24. Stenström CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):428–34.
25. Hammond J, Jones V, Hill EL, Green D, Male I. An investigation of the impact of regular use of the Wii Fit to improve motor and psychosocial outcomes in children with movement difficulties: a pilot study. *Child Care Health Dev.* 2014;40(2):165–75.
26. Salem Y, Gropack SJ, Coffin D, Godwin EM. Effectiveness of a low-cost virtual reality system for children with developmental delay: a preliminary randomised single-blind controlled trial. *Physiotherapy.* 2012;98(3):189–95.
27. Deutsch JE, Borbely M, Filler J, Huhn K, Guerrera-Bowlby P. Use of a low-cost, commercially available gaming console (Wii) for rehabilitation of an adolescent with cerebral palsy. *Phys Ther.* 2008;88(10):1196–207.
28. Miller CA, Hayes DM, Dye K, Johnson C, Meyers J. Using the Nintendo Wii Fit and body weight support to improve aerobic capacity, balance, gait ability, and fear of falling: two case reports. *Journal of geriatric physical therapy (2001).* 2012;35(2):95–104.
29. Goble DJ, Cone BL, Fling BW. Using the Wii Fit as a tool for balance assessment and neurorehabilitation: the first half decade of "Wii-search". *Journal of neuroengineering and rehabilitation.* 2014;11:12.
30. Laxminarayan R, Nutland H, Dean A. AB1397 Use of WII fit® in balance training in osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71 Suppl 3:717.
31. Burke TN, França FR, Neto AD, Ramos LV, Caffaro RR, Marques AP. FRI0476-HPR Accuracy of a new three dimension postural analysis system based on low cost infrared sensors and emitters. *Ann Rheum Dis.* 2013;71 Suppl 3:749–50.
32. Clark RA, Bryant AL, Pua Y, McCrory P, Bennell K, Hunt M. Validity and reliability of the Nintendo Wii Balance Board for assessment of standing balance. *Gait & posture.* 2010;31(3):307–10.
33. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24.
34. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism.* 2010; 2010;62(9):2569–81.
35. Analog devices and nintendo collaboration drives video game innovation with imems motion signal processing technology [<http://www.businesswire.com/news/home/20060509005962/en/Analog-Devices-Nintendo-Collaboration-Drives-Video-Game>]. Accessed 05 Jan 2015.
36. Wii Operations Manual: Channels and Settings [http://www.nintendo.com/consumer/downloads/WiiOpMn_setup.pdf]. Accessed 04 Jan 2015.
37. Nintendo introduces new social entertainment experiences at E3 Expo [<http://www.nintendo.co.uk/News/2009/Nintendo-introduces-new-social-entertainment-experiences-at-E3-Expo-251512.html>]. Accessed 05 Jan 2015.
38. Wii fit plus training modes [<http://wifit.com/training/>]. Accessed 16 Dec 2014.
39. Jindal AK, Singh G, Pandya K. Qualitative research in medicine - An art to be nurtured. *Medical journal, Armed Forces India.* 2015;71(4):369–72.
40. Kuckartz U. Introduction in computer based analysis of qualitative data [book in German]. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2010.
41. Mayring P. Qualitative content analysis - basic information and techniques [book in German]. Weinheim: Beltz; 2010.
42. OpenCode 4.0 [<http://www.phmed.umuse.english/units/epidemiology/research/open-code/>]. Accessed 16 Dec 2014.
43. Masko 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.* 2011;63 Suppl 11:S4–S13.
44. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res.* 2011;63 Suppl 11:S383–412.

45. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, Vissing J, Denton CP, Manoussakis MN, Slott Jensen H, van Engelen BG, van den Hoogen FH. Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermatomyositis and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol.* 2008;59(3-4):159–63.
46. Lebowitz MD, Knudson RJ, Robertson G, Burrows B. Significance of intraindividual changes in maximum expiratory flow volume and peak expiratory flow measurements. *Chest.* 1982;81(5):566–70.
47. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111–7.
48. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(5):743–9.
49. Bennell K, Dobson F, Hinman R. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care Res.* 2011;63 Suppl 11:S350–70.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Publikation 3: Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, Zernicke J, Martini A, Junge G. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. Pediatric Rheumatology Online Journal. 2015 Nov 20;13(1):50.

Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	2015						<i>Eigenfactor® Score</i>
		Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	
1	ANN RHEUM DIS	35393	12.384	9.999	3.711	311	5.9	0.07572
2	NAT REV RHEUMATOL	4314	10.531	11.259	2.839	62	3.8	0.01997
3	ARTHRITIS RHEUM-US	45624	8.955	8.230		0	9.7	0.06752
4	ARTHRITIS RHEUMATOL	2586	6.009	6.050	1.473	330	1.4	0.00981
5	OSTEOARTH R CARTILAGE	11842	4.535	5.093	0.913	254	6.3	0.02612
6	RHEUMATOLOGY	16065	4.524	4.682	1.124	267	6.9	0.03258
7	CURR OPIN RHEUMATOL	4036	4.227	4.307	1.084	83	5.7	0.01013
8	ARTHRITIS RES THER	12302	3.979	4.707	0.478	360	5.7	0.02973
9	SEMIN ARTHRITIS RHEU	4022	3.946	4.256	0.641	103	7.2	0.00833
10	BEST PRACT RES CL RH	2750	3.267	4.275	0.021	48	6.6	0.00621
11	J RHEUMATOL	21354	3.236	3.316	0.834	332	>10.0	0.02400
12	ARTHRIT CARE RES	12091	3.229	4.641	0.635	208	6.3	0.02899
13	CURR RHEUMATOL REP	1948	2.976		0.592	76	4.8	0.00549
14	JOINT BONE SPINE	2957	2.946	2.798	0.521	71	5.9	0.00626
15	RHEUM DIS CLIN N AM	1718	2.791	2.348	0.386	44	8.3	0.00263
16	CLIN EXP RHEUMATOL	6739	2.495	2.349	0.418	285	6.7	0.01123
17	SCAND J RHEUMATOL	2877	2.307	2.428	0.634	71	9.8	0.00426
18	PEDIATR RHEUMATOL	493	2.144	1.870	0.164	61	3.4	0.00165
19	LUPUS	5674	2.118	2.352	0.622	196	6.5	0.00950
20	CLIN RHEUMATOL	5720	2.042	2.106	0.619	299	6.1	0.01139
21	INT J RHEUM DIS	1002	1.914	2.000	0.598	107	3.2	0.00336
22	MOD RHEUMATOL	2098	1.843	1.924	0.413	167	3.9	0.00580
23	RHEUMATOL INT	5121	1.702	1.677	0.478	253	4.5	0.01250
24	BMC MUSCULOSKEL DIS	5779	1.684	2.234	0.148	386	4.9	0.01959
25	JCR-J CLIN RHEUMATOL	1414	1.245	1.261	0.250	64	6.3	0.00300
26	REV BRAS REUMATOL	582	0.859	1.128	0.172	58	4.7	0.00116
27	Z RHEUMATOL	582	0.569	0.441	0.052	97	8.2	0.00056
28	ACTA REUMATOL PORT	311	0.553	0.861	0.159	44	5.1	0.00076
29	J MUSCULOSKELET PAIN	248	0.269	0.339		0	>10.0	0.00029
30	ARCH RHEUMATOL	12	0.220	0.244	0.033	60		0.00003
31	TURK J RHEUMATOL	50	0.150	0.250		0		0.00015
32	AKTUEL RHEUMATOL	39	0.069	0.073	0.026	39		0.00003



SHORT REPORT

Open Access



Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity

Nanguneri Nirmala¹, Arndt Brachat², Eugen Feist³, Norbert Blank⁴, Christof Specker⁵, Matthias Witt⁶, Jan Zernicke³, Alberto Martini⁷ and Guido Junge^{8*}

Abstract

Background: Adult-onset Still's disease (AOSD), a rare autoinflammatory disorder, resembles systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). The superimposable systemic clinical features of AOSD and SJIA suggest both clinical phenotypes represent the same disease continuum with different ages of onset. To further characterize the similarity between AOSD and SJIA at the molecular level, 2 previously identified response gene sets in SJIA were used to investigate how genes that respond to interleukin (IL)-1 β inhibition with canakinumab in SJIA patients behave in AOSD patients with active disease prior to IL-1 β targeting therapy, relative to healthy subjects.

Findings: All genes downregulated in SJIA patients following canakinumab treatment were upregulated in most patients with active AOSD prior to canakinumab treatment, relative to healthy subjects. A few patients with milder AOSD had expectedly gene-expression patterns that resembled those in healthy subjects. Comparison of the gene-expression patterns with neutrophil counts showed a correlation between elevated neutrophil numbers and upregulation of canakinumab-responsive genes. Correspondingly, most genes upregulated following canakinumab treatment in patients with SJIA patients were downregulated in the majority of AOSD patients.

Conclusions: These results further support the concept of a Still's disease continuum that includes both a pediatric/juvenile onset (SJIA) and adult onset (AOSD) form.

Keywords: Adult-onset Still's disease, Canakinumab, Gene expression, Interleukin-1 β , Systemic juvenile idiopathic arthritis

Findings

Background and research hypothesis

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare autoinflammatory disorder resembling the pediatric syndrome systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) [1, 2]. Patients with either AOSD or SJIA exhibit classical clinical and laboratory features, including daily spiking fever, arthralgia or arthritis, evanescent rash, and increased white blood cell count (mainly neutrophils) [1, 3–5]. Because of the superimposable systemic clinical features of SJIA and AOSD, it has been suggested that these clinical phenotypes represent the same disease continuum with different ages of onset.

It has, therefore, been proposed that patients with the systemic features of SJIA but without arthritis be classified as having Still's disease based on analogy with AOSD [2]. Of note, when children were first described in the 19th century with what is now called "SJIA," the term "Still's disease" was used [6].

In addition to having a similar clinical picture, evidence suggests that AOSD and SJIA are also comparable on a molecular level. Both conditions are characterized by activation of the innate immune system, including elevations of inflammatory cytokines and proteins such as interleukin (IL)-1, IL-6, IL-18, and S100 proteins [7–11]. Moreover, patients with AOSD or SJIA can experience macrophage activation syndrome, a severe, potentially life-threatening complication [12, 13].

* Correspondence: guidojunge@novartis.com

⁸Novartis Pharma AG, CH-4002 Basel, Switzerland

Full list of author information is available at the end of the article

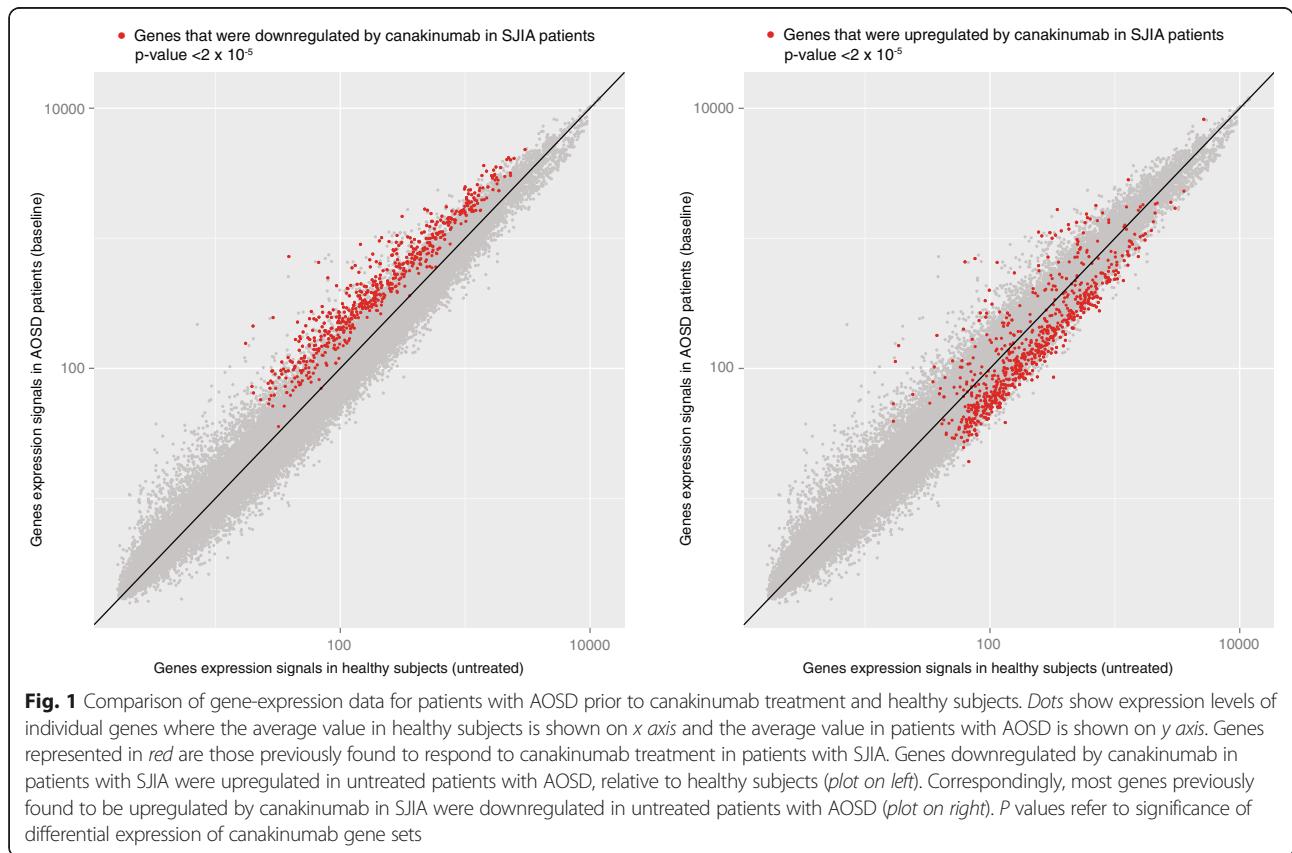
The most compelling evidence demonstrating that AOSD and SJIA largely share the same pathophysiology may be that both are highly responsive to IL-1 inhibition. Translational and clinical studies suggest that the proinflammatory cytokine IL-1 plays a pivotal role in the pathogenesis of SJIA. Serum samples from patients with SJIA have been shown to induce the transcription of innate immunity genes, including IL-1, in healthy peripheral blood mononuclear cells [14]. In addition, these cells in patients with SJIA demonstrated a possible IL-1–driven signature [15]. More importantly, the pivotal role of IL-1 in the pathogenesis of SJIA has been validated by the clinical efficacy of canakinumab — a high-affinity human monoclonal anti–IL-1 β antibody — in phase 2 and 3 SJIA trials [16, 17]. Evidence for the clinical efficacy of IL-1 inhibition in adult patients with moderate to severe AOSD, including those resistant to standard therapy, is principally derived from small observational studies [10, 18–22]. Further, results from 1 open-label, randomized trial suggest that IL-1 inhibitor therapy is effective in AOSD and may minimize or avoid the need for glucocorticoids in most patients [23, 24].

Analyses of gene-expression profiles can be clinically useful not only for disease classification, diagnosis, and prognosis but also to identify disease-specific treatment effects that target underlying pathologic mechanisms. In a previous gene-expression analysis using blood samples

from patients with SJIA treated with canakinumab in phase 3 trials, canakinumab strongly repressed many inflammation- and innate-immunity–related genes, including those in the IL-1–signaling pathways, in canakinumab responders [25]. To evaluate if AOSD is also an IL-1 – driven condition, the present study investigated how genes that respond to IL-1 β inhibition with canakinumab in patients with SJIA behave in patients with active AOSD, relative to healthy subjects. It was hypothesized that because AOSD and SJIA are closely related conditions, genes that respond to canakinumab treatment in patients with SJIA may be inversely dysregulated in patients with AOSD prior to anti–IL-1 β therapy. If this proved to be the case, then a similar set of genes in AOSD should be responsive to anti–IL1– β therapy.

Patients and methods

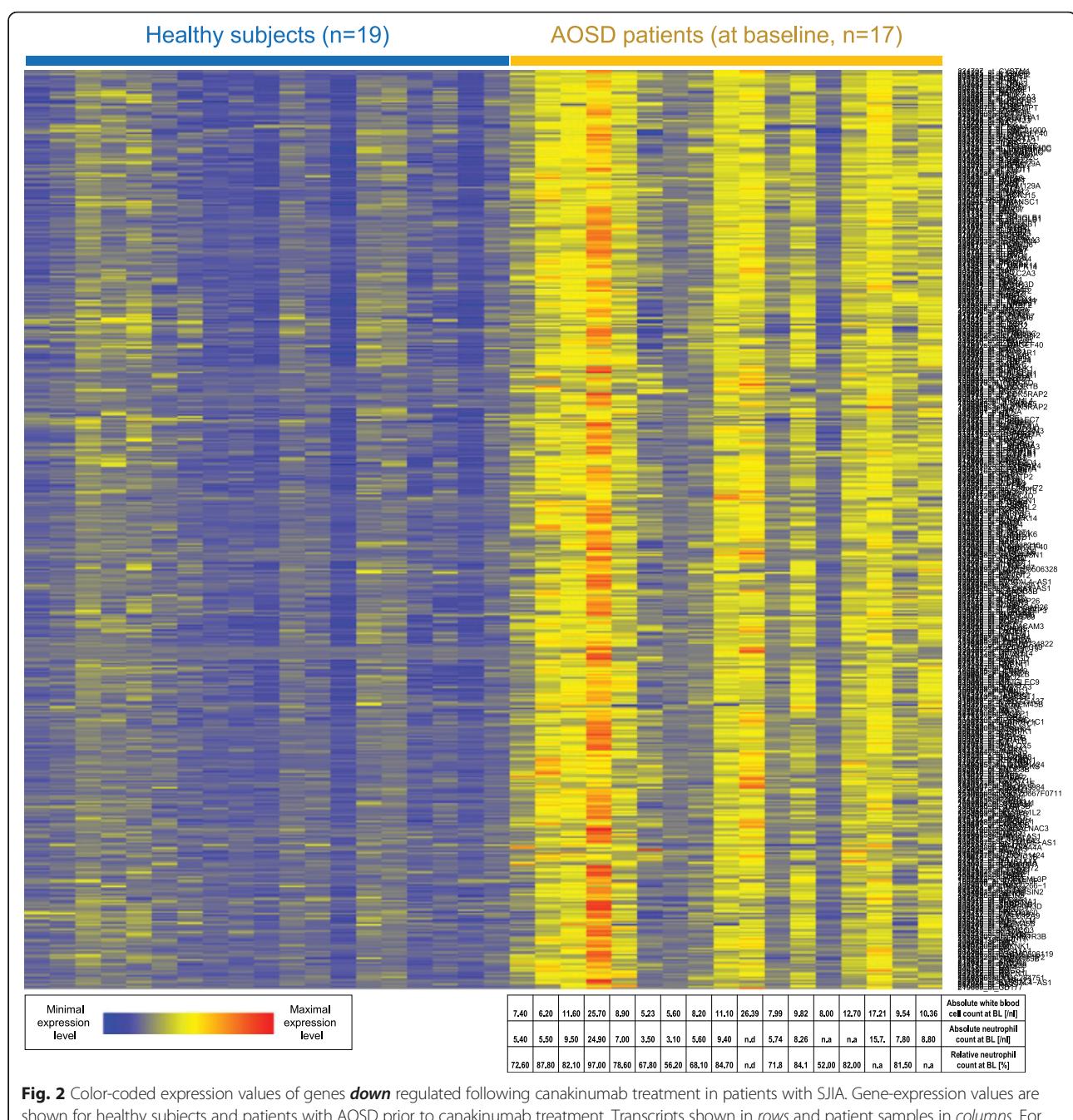
In the previous SJIA gene-expression analysis, pre- and post-canakinumab treatment blood samples were obtained from patients participating in two phase 3 clinical trials (β -SPECIFIC-1 and β -SPECIFIC-2) [25]. To identify canakinumab-responsive genes, baseline (pretreatment) and day-3 (post-treatment) samples were compared from patients who clearly benefited from canakinumab treatment by achieving a $\geq 50\%$ improvement by adapted pediatric American College of Rheumatology criteria at



day 15 (median age, 9 years). The canakinumab-response signature in SJIA included genes that were significantly differentially expressed (paired *t*-test: $P < .05$; ≥ 1.5 -fold differential expression) at day 3 compared with baseline, represented by 577 downregulated probe sets and 728 upregulated probe sets.

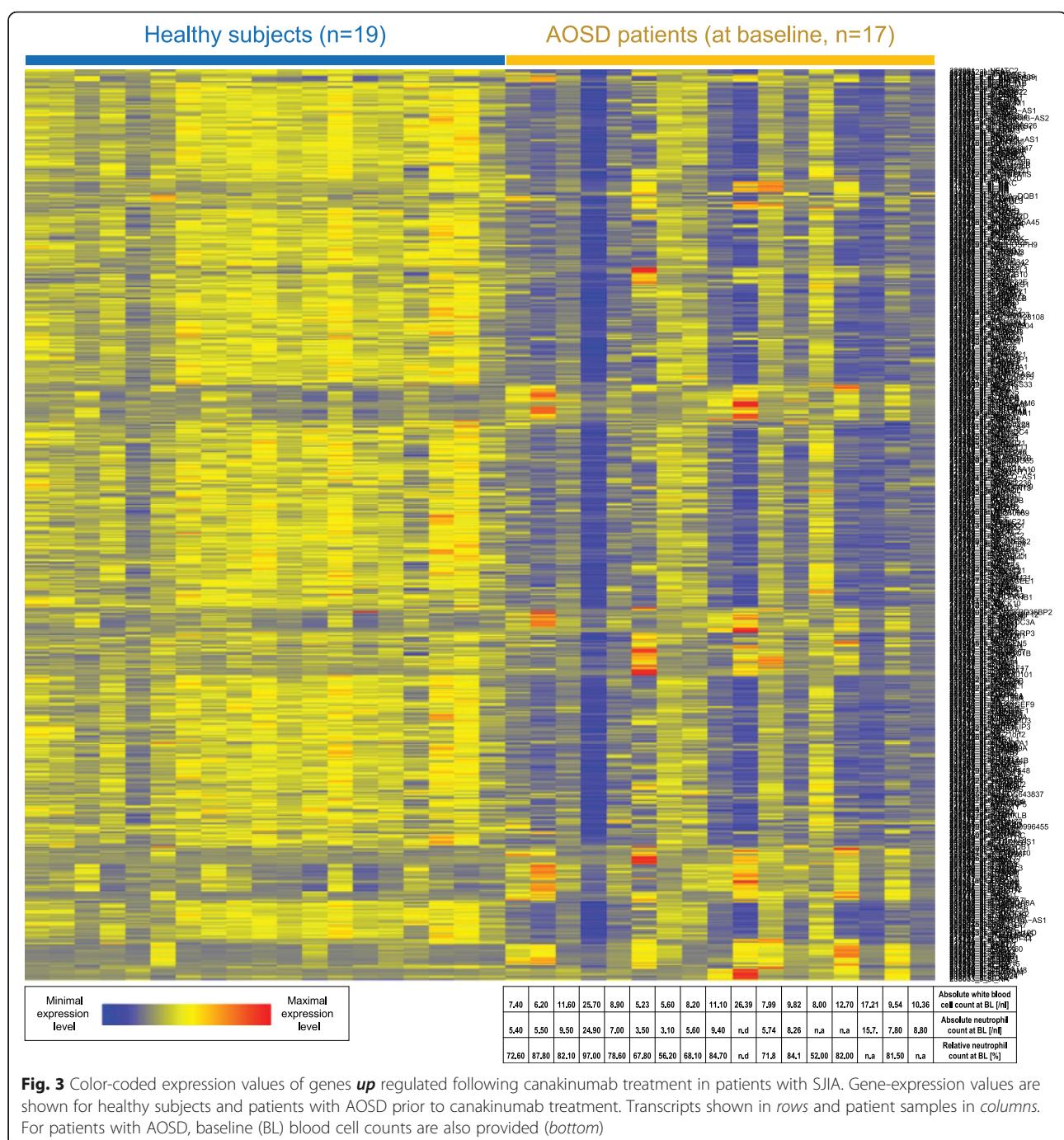
For the present gene-expression analysis in AOSD, blood samples were obtained from 17 patients (median age, 37 years; 59 %, female) under investigation for the

efficacy of canakinumab in patients with active AOSD [NCT02204293] [26]. Blood samples were also obtained from 19 healthy subjects included in the control group (median age, 26 years; 79 %, female). The probe sets identified in the blood samples of patients with SJIA were used for supervised visualization of gene-expression values in the untreated patients with AOSD and healthy subjects. The data were median-centered per gene to visualize the direction of differential expression more clearly.



Whole blood samples were collected in PAXgene Blood RNA tubes (Qiagen, Hilden, Germany) and stored at -80°C . Total RNA was subsequently isolated with the PAXgene Blood RNA Kit (Qiagen). The synthesis of cDNA was performed using the Ovation[®] RNA Amplification System V2 including the Ribo-SPIA[®] amplification process according to the instructions of the manufacturer (NuGEN Technologies Inc., San Carlos, CA). The amplification process was performed in 3 stages: (1) a 1st-strand cDNA synthesis with

oligo(dT) primers and Ovation WB Reagent (NuGEN), (2) a 2nd-strand cDNA synthesis, and (3) a single-primer, linear isothermal amplification (SPIA[™], NuGEN) that produced amplified single-stranded biotin-labeled cDNA. The cDNA was hybridized to GeneChip[®] Human Genome U133 Plus 2.0 Array as specified by the manufacturer (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA). Gene-expression values were stored in CEL files that were used for robust multi-array average normalization with the *affy* and



gcrma R packages. Normalized data were then scaled to a trimmed mean value of 150. The significance of gene-set enrichment was estimated using the ROAST method as implemented in R, [27] applying 10,000 rotations to the data set.

Results and discussion

The behavior of canakinumab responsive genes in patients with AOSD and healthy subjects is shown in Figs. 1, 2, and 3. Figure 1 displays the average expression values in the AOSD and healthy groups, whereas Figs. 2 and 3 show the relative expression values in all individuals separately. All genes that were downregulated following canakinumab treatment in patients with SJIA showed upregulation in most patients with AOSD, relative to healthy subjects (Figs. 1 and 2). These upregulated genes included various genes related to innate immunity, including several members of the IL-1-signaling pathways, e.g. IL-1 β , IL-1RAP, IL-1RN, IL-1R1, and IL-1R2. A few patients with milder AOSD had gene-expression profiles that rather resembled those of the healthy subjects (Fig. 2). Comparison of the AOSD gene-expression patterns with neutrophil counts showed that upregulation of IL-1-associated gene expression was particularly pronounced in patients with strongly elevated neutrophil numbers and that patients with comparatively low neutrophil counts showed expression of canakinumab responsive genes at levels similar to healthy subjects. Correspondingly, most of the genes that were found to be upregulated following canakinumab treatment in patients with SJIA showed downregulation in most AOSD patients (Figs. 1 and 3), with the transcriptional patterns slightly more heterogeneous. These genes included many regulators of proliferation and immune-cell activity, such as AKT3, CD24, CD28, CD3D, CD6, CD69, CDC25B, and CDC7.

While relatively new, gene expression allows analysis of hundreds and thousands of different genes at a given time instead of a handful of candidates, and represents the most advanced and comprehensive approach to screening gene activity as well as molecular networks involved in the innate immune system. Nonetheless, SJIA and AOSD are rare autoinflammatory conditions; therefore, large prospective and longitudinal trials are difficult to generate which explains the relatively small sample size of this analysis. Disease duration and severity, prior treatment with other biologics and concomitant corticosteroid exposure during the trial may have influenced the SJIA findings. With regard to the AOSD baseline analysis it should be noted that future analysis needs to confirm the hypothesized treatment response and downregulation of canakinumab responsive genes.

In conclusion, the results of this gene-expression analysis are consistent with and further support the concept of a Still's disease continuum that includes both a pediatric/

juvenile onset (SJIA) and adult onset (AOSD). These findings support further clinical evaluation of anti-IL-1 β therapy in patients with AOSD given that AOSD appears to be an IL-1-driven condition similar to SJIA.

Ethical approval

Study NCT02204293 (Canakinumab for Treatment of Adult Onset Still's Disease) was approved by the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Germany (Postfach D-63207 Langen, Germany) on April 3, 2012 and the Ethic Committee Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo) (Friedrichstrasse 16 in D-10969 Berlin, Germany).

Abbreviations

AOSD: adult-onset Still's disease; BL: baseline; IL: interleukin; SJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis..

Competing interests

AB is employee and shareholder of Novartis Pharma AG.
NB received royalties from Novartis, SOBI, Roche, UCB, MSD and AbbVie.
EF has received speakers' honoraria and served as a consultant for Novartis, BMS, Pfizer, MSD, Lilly and Roche/Chugai.
GJ is employee of Novartis Pharma AG.
AM has received speakers' honoraria from Abbvie, Amgen, Biogenidec, BMS, Astellas, Boehringer, Italfarmaco, Janssen, MedImmune, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi, Roche, and Servier. Gaslini Hospital has received grants/research support from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Francesco Angelini S.P.A., Glaxo Smith & Kline, Janssen Biotech Inc, Novartis, Pfizer Inc, Roche, Sanofi Aventis, and Schwarz Biosciences GmbH, and consulting fees from Bristol-Myers Squibb, Centocor Research & Development, Glaxo Smith & Kline, Novartis, Pfizer Inc, Roche, Sanofi Aventis, and Schwarz Biosciences GmbH, to support research activities of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO).

NN is employee of Novartis Institutes for Biomedical Research.

CS has no competing interests.

MW has received speakers' honoraria and served as a consultant for Novartis, Abbvie and Roche/Chugai.

JZ has no competing interests.

Authors' contributions

NN participated in the design of the analysis plan, coordinated the sample and data analysis, and helped draft the manuscript. AB participated in the design of the analysis plan, performed the computational analysis of the gene expression data, and contributed to the manuscript writing. NB is a clinical investigator and contributed samples and patient data. NB, EF, AM, CS, and MW are principal investigators, and JZ was a study coordinator and made a substantial contribution to the logistic and performance of the biomarker substudy, for NCT02204293 (Canakinumab for Treatment of Adult Onset Still's Disease). GJ participated in the design of the analysis plan, coordinated the sample and data analysis, and helped draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank the participating patients and investigators. This study was supported by Novartis Pharma AG. We thank BioScience Communications and Katia de Souza for providing editorial support on behalf of Novartis Pharma AG.

We thank Evert Luesink for assistance in adapting analysis scripts; Rahad Rasul for assistance with plotting of data; Martin Letzkus for his role in RNA extraction, and Nicole Hartmann for assistance with Affymetrix microarray hybridization. We also thank Anja Funkert for technical assistance.

Author details

¹Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc, 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA. ²Novartis Institutes for Biomedical Research, CH-4002 Basel, Switzerland. ³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-Universitätsmedizin, Chariteplatz 1, 10117 Berlin, Germany. ⁴Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of

Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, D-69120 Heidelberg, Germany. ⁵Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie, SJK – University Hospital Essen, Propsteistrasse 2, 45239 Essen, Germany. ⁶Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Med. Klinik und Poliklinik IV, University of Munich, Pettenkoferstrasse 8a, 80336 Munich, Germany. ⁷University of Genoa and G Gaslini Institute, Head Pediatric II, Reumatologia, IRCCS G. Gaslini, Largo G. Gaslini 5, 616147 Genoa, Italy. ⁸Novartis Pharma AG, CH-4002 Basel, Switzerland.

Received: 14 July 2015 Accepted: 6 November 2015

Published online: 20 November 2015

References

- Jamiloux Y, Gerfaud-Ventim M, Martinon F, Belot A, Henry T, Sèze P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res.* 2015;61:53–62.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1437–9.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22: 773–92.
- Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK. "Adolescent-onset Still's disease": characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:427–30.
- Uppal SS, Pande IR, Kumar A, Kailash S, Sekharan NG, Adya CM, et al. Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. *Br J Rheumatol.* 1995;34:429–34.
- Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897; 80:47–60.9.
- Frosch M, Metze D, Foell D, Vogl T, Sorg C, Sunderkötter C, et al. Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Exp Dermatol.* 2005;14:259–65.
- Kim HA, An JM, Nam JY, Jeon JY, Suh CH. Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2012;39:1399–406.
- Chen D-Y, Chen Y-M, Lan J-L, Lin C-C, Chen H-H. Potential role of TH17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology.* 2010;49: 2305–12.
- Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:189–97.
- Avau A, Put K, Wouters CH, Matthys P. Cytokine balance and cytokine-driven natural killer cell dysfunction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26:35–45.
- Félix FH, Leal LK, Fontenelle JB. Cloak and dagger: the case for adult onset still disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Rheumatol Int.* 2009;29:973–4.
- Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Ciron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012;13:289–98.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479–86.
- Fall N, Barnes M, Thornton S, Luyrink L, Olson J, Ilowite NT, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:3793–804.
- Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012;64:557–67.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2396–406.
- Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:201–5.
- Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R91.
- Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:328–35.
- Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Hornik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1794–803.
- Petryna O, Cush JJ, Efthimiou P. IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:2056–7.
- Nordström D, Knight A, Luukainen R, van Vollenhoven R, Rantalaio V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol.* 2012;39:2008–11.
- Naumann L, Feist E, Natusch A, Langen S, Krause A, Buttigereit F, et al. IL-1 receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:466–7.
- Brachet A, Grom A, Wulffraat N, Brunner H, Quartier P, Brlik R, et al. Changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(Suppl2):62.
- ClinicalTrials.gov. NCT02204293. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02204293>. Accessed November 18, 2015.
- Wu D, Lim E, Vaillant F, Asselin-Labat ML, Visvader JE, Smyth GK. ROAST: rotation gene set tests for complex microarray experiments. *Bioinformatics.* 2010;26:2176–82.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Lebenslauf

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

Publikationsliste

JOURNALBEITRÄGE

Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gürmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Landau H, Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgereit F, Detert J. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008 Jun;79(6):979-86.

Pischon N, Pischon T, Gürmez E, Kröger J, Purucker P, Kleber BM, Landau H, Jost-Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, Burmester GR, Bernimoulin JP, Buttgereit F, Detert J. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):34-8.

Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, Zernicke J, Martini A, Junge G. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Nov 20;13(1):50.

Henkemeier U, Alten R, Bannert B, Baraliakos X, Behrens F, Heldmann F, Kiltz U, Köhm M, König R, Leipe J, Müller-Ladner U, Rech J, Riechers E, Rubbert-Roth A, Schmidt RE, Schulze-Koops H, Specker C, Tausche AK, Wassenberg S, Witt M, Witte T, Zernicke J, Burkhardt H. Z. Brauchen wir noch klinische Studien in der Rheumatologie? *Rheumatol.* 2015 Dec 19.

Zernicke J, Kedor C, Müller A, Burmester GR, Reißhauer 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 Disorders.* 2016 Aug 18;17(1):351.

Kedor C, Zernicke J, Hagemann A, Gamboa LM, Callhoff J, Burmester GR, 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 Sep;35(9):2203-10.

KONGRESSVORTRAG

Zernicke J. An animated home-based physical exercise program using a game console: a treatment option for patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;73:67
Annual European Congress of Rheumatism

POSTERBEITRÄGE

Zernicke J, Kedor C, Müller A, Burmester G-R, Reißhauer A, Feist E. Ein animiertes Hausübungsprogramm mittels Spielkonsole: Eine Behandlungsoption für Patienten mit RA. 2014. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

Brachat A, Feist E, Behrens F, Blank N, Nirmala NR, Specker C, Witt M, Zernicke J, Martini A, Junge G. Genes Responding to Canakinumab Therapy in SJIA are Inversely Dysregulated in Adult-Onset Still's Disease. 2015. 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die mich in den letzten Jahren bei meiner Promotionsarbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein größter Dank gilt PD Dr. med. Eugen Feist für seine hervorragende fachliche und persönliche Betreuung während der letzten sechs Jahre. Nur durch sein Engagement, seine konstruktive Unterstützung und seine zuversichtliche, ruhige Ausstrahlung konnte ich diese Promotionsarbeit abschließen. Besonders wertvoll empfand ich dabei die Tatsache, dass ich mich trotz seiner hoher Arbeitsbelastung jederzeit an ihn wenden konnte, um Probleme zu bereden und Lösungswege zu diskutieren.

Bei Prof. G.R. Burmester möchte ich mich sehr herzlich für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Er hat mir die Mitarbeit in dieser tollen Forschungsgruppe und mit dieser Entwicklungsperspektive ermöglicht. Ich weiß es sehr zu schätzen, dass er mir nicht nur geduldig Lösungswege aufzeigte, sondern immer wieder Interesse am Studienfortschritt zeigte und seine Unterstützung anbot.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Claudia Kedor. Als Kollegin in der Arbeitsgruppe, und ebenfalls Doktorandin in den letzten 6 Jahren, gab es viele konstruktive Gespräche aufgrund ähnlicher Herausforderungen in unserer Forschungsarbeit. Die vertrauensvolle und kontinuierliche Zusammenarbeit hat mir sehr viel Freude bereitet.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die angenehme Arbeitsatmosphäre und Hilfsbereitschaft sowie ihr Verständnis in schwierigen Situationen.

Mein ganz besonderer Dank richtet sich an meine Ehefrau Susanna und meine beiden Söhne Friedrich & Jakob. Ihre Liebe und emotionale Unterstützung sowie ihre schier unerschöpfliche Empathie waren mir ein großer Rückhalt auf diesem langen Weg.

Vielen lieben Dank!