

**Therapeutische Möglichkeiten bei seltenen
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Tim Theodor Albert Bender

aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Seidel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Lukas Radbruch, Klinik für Palliativmedizin

Tag der Mündlichen Prüfung: 17. Dezember 2021

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik III - Innere Medizin mit den Schwerpunkten
Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie und klinische Immunologie
Direktor: Professor Dr. med. Peter Brossart

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Deutsche Zusammenfassung	7
1.1 Einleitung	7
1.2 Material und Methoden	8
1.3 Ergebnisse	12
1.4 Diskussion.....	18
1.5 Zusammenfassung	21
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung.....	22
2. Veröffentlichung.....	31
3. Danksagung	47

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CYC	Cyclophosphamid
ERN	European Reference Network (Europäisches Referenznetzwerk)
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR	European Scleroderma Trial and Research Group
MD	Mittlere Differenz
mRSS	Modified Rodnan Skin Score
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ReA	Reaktive Arthritis
RMD	Rheumatic and musculoskeletal diseases
RTX	Rituximab
SSc	Systemische Sklerose
s.u.	Siehe unten
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Seltene Erkrankungen bezeichnen in der Europäischen Union (EU) Erkrankungen, von denen nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen betroffen sind (Anonym, www.eurordis.org, Zugriffsdatum: 01.02.2021). Mittlerweile sind ungefähr 8.000 seltene Erkrankungen bekannt. Viele seltene Erkrankungen sind genetisch bedingt, zurzeit geht man von ca. 72 % genetisch bedingter seltener Erkrankungen aus (Wakap et al., 2020). Insgesamt betreffen seltene Erkrankungen jedoch nahezu jeden Fachbereich der Medizin.

Um dieses weite Feld zu spezifizieren, befassen wir uns in dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse mit seltenen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Die European League Against Rheumatism (EULAR) definiert Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie folgt: "Rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) are a diverse group of diseases that commonly affect the joints, but can also affect the muscles, other tissues and internal organs. There are more than 200 different RMDs, affecting both children and adults. They are usually caused by problems of the immune system, inflammation, infections or gradual deterioration of joints, muscle and bones." (van der Heijde et al., 2018).

Die oben genannten Definitionen von seltenen Erkrankungen und Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, waren Grundlage der hier dargestellten Arbeit. In einer vorrausgehenden Untersuchung (Leyens et al., noch nicht veröffentlicht) konnten nach Literaturrecherche 82 verschiedene seltene Erkrankungen gefunden werden, die diese Kriterien erfüllen.

Seltene Erkrankungen nehmen sowohl in der Medizin insgesamt, als auch in der Rheumatologie, eine besondere Rolle ein, da sie Wissenschaftler, praktisch tätige Ärzte und nicht zuletzt Patienten vor große Herausforderungen stellen: Wissenschaftler, da es aufgrund der Seltenheit der einzelnen seltenen Erkrankung schwer ist Patienten für große, hochwertige Studien zu gewinnen und praktisch tätige Ärzte, da aufgrund der Studienlage wenig valide Informationen zu den Erkrankungen zur Verfügung stehen (Hilgers et al., 2016).

Zuletzt ist die Herausforderung für Patienten am größten einzuschätzen, da Patienten mit einer seltenen Erkrankung oft Jahre auf der Suche nach einer Diagnose für ihre Beschwerden sind und selbst wenn eine Diagnose gestellt wurde, oftmals keine ausreichend erprobten therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen.

Neben der oben angesprochenen geringen Teilnehmerzahl für klinische Studien liegt dies auch an einem Mangel an kommerziellen Anreizen für Pharmaunternehmen, Wirkstoffe gegen seltene Erkrankungen zu entwickeln. Aufgrund dessen ist in der EU im Jahr 1999 eine gemeinsame Richtlinie für sogenannte Orphan Drugs in Kraft getreten. Dies erlaubt Herstellern ein neues, geplantes Medikament als Orphan Drug zu klassifizieren, wenn es für die betreffende lebensbedrohliche oder chronische seltene Erkrankung keine befriedigende Behandlungsmethode gibt, oder das neue Medikament eine signifikant bessere Wirksamkeit zeigt. Hersteller von designierten Orphan Drugs profitieren anschließend von wissenschaftlicher Beratung in der Entwicklung, einer längeren Marktexklusivität und teilweise reduzierten Gebühren (Anonym, www.ema.europa.eu, Zugriffsdatum: 17.02.2021). Trotz dieser Bemühungen sind hochwertige, groß angelegte Studien zur Erprobung neuer Therapien bei seltenen Erkrankungen in der Regel immer noch selten. Es liegt daher die These nahe, dass dies auch für die aktuelle Studienlage zu Therapieoptionen bei seltenen rheumatischen Erkrankungen der Fall ist.

Die hier dargestellte Publikation dient zum einen dazu einen Überblick über die aktuelle Studienlage bezüglich Therapien seltener rheumatischer Erkrankungen zu bieten und zum anderen dazu die verschiedenen Therapien im Sinne einer Meta-Analyse hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu vergleichen. Auf dem Gebiet verschiedener seltener Erkrankungen ist dies die erste systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse, die diesen relevanten und aktuellen Aspekt beleuchtet.

1.2 Material und Methoden

Für die Methodik der hier vorgelegten systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse dienten die Empfehlungen der Chochrane Collaboration als Grundlage und Leitlinie (Higgins et al., 2020).

Zunächst wurden durch den Erstautor anhand der oben beschriebenen Definitionen von rheumatischen Erkrankungen die in Frage kommenden Erkrankungen ausgewählt und in die Suchstrategie eingepflegt. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit werden in dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse nur pharmakologische Interventionen betrachtet. Um die bestmögliche Evidenz zu erhalten wurden außerdem nur randomisierte und kontrollierte klinische Studien (RCTs) eingeschlossen.

Studien an Tieren und Neugeborenen wurden ausgeschlossen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Neugeborene als Kinder im Alter von weniger als vier Wochen (28 Tagen). Studien mit weniger als 10 Teilnehmern pro Studienarm wurden berücksichtigt, jedoch aufgrund zu geringer Teilnehmerzahl (s.u.) in der Endauswertung ausgeschlossen.

Um in Frage kommende RCTs zu identifizieren, wurden vom Erstautor der systematischen Übersichtsarbeit jeweils umfassende und weit gefasste Suchstrategien für jede genutzte elektronische Datenbank entworfen. Dieser Ansatz wurde ausgewählt, da eine präzisere Suchstrategie, wie sie im Cochrane-Handbuch empfohlen wird, bei seltenen Erkrankungen möglicherweise zu verfälschten Ergebnissen führt (siehe Diskussion). Die genutzten Datenbanken waren:

- PubMed bis zum 2. April 2020
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) bis zum 2. April 2020
- MEDLINE (OVID) bis zum 2. April 2020
- Embase bis zum 2. April 2020

Um die Qualität der Literaturrecherche zu validieren, wurden Indikator-Studien ausgewählt und es wurde geprüft, ob diese durch unsere Suche abdeckt wurden. Dies waren aktuelle Studien von hoher Relevanz, bspw. "Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis" (Stone et al., 2017).

Anschließend wurden im Screening der Abstracts durch den Erstautor, Studien gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die meisten der für die Volltextüberprüfung berücksichtigten Studien konnten nicht in unsere Meta-Analyse aufgenommen werden, weil die Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar waren.

Die Daten der eingeschlossenen RCTs wurden vom Erstautor extrahiert und in ein individuell gestaltetes Tabellenblatt mit den Kategorien: Studiendesign, Studiensetting, Ausschluss- und Einschlusskriterien, Studiengröße, Demographie und Ergebnisse, eingepflegt.

Das Verzerrungsrisiko (Risk-of-bias) wurde mit Hilfe des Cochrane Risk of Bias Tools für jede Studie unter Anwendung der im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions beschriebenen Kriterien durchgeführt. Unstimmigkeiten der Bewertung des Erstautors wurden durch Diskussion zwischen den Autoren und Konsens gelöst. Wir bewerteten die folgenden Punkte für jede Studie:

- Generierung der Zufallssequenz:
 - Geringes Risiko der Verzerrung: jedes echte Zufallsverfahren, z. B. Zufallszahlentabelle oder computergenerierte, zufällige Nummern.
 - Unklares Risiko der Verzerrung: die zur Generierung der Sequenz verwendete Methode ist dem Volltext nicht zu entnehmen.
- Verblindung der Zuteilung:
 - Geringes Risiko der Verzerrung: z. B. telefonische oder zentrale Randomisierung oder fortlaufend nummerierte oder versiegelte Umschläge
 - Unklares Risiko einer Verzerrung: die zur Verblindung der Zuteilung verwendete Methode ist dem Volltext nicht zu entnehmen.
- Verblindung der Ergebnisbewertung:
 - Geringes Risiko der Verzerrung: Die Autoren erklären, dass die Studie verblindet war, und sie beschreiben die Methode diese Verblindung zu erreichen, z. B. die Verwendung von Medikamenten mit identischem Aussehen.
 - Unklares Risiko der Verzerrung: Die Autoren geben zwar an, dass die Studie verblindet war, aber keine Beschreibung liefern, wie dieses Ziel erreicht wurde.
- Unvollständige Ergebnisse:
 - Geringes Risiko der Verzerrung: weniger als 10 % der Teilnehmer haben die Studie nicht abgeschlossen.

- Größe der Studie: Studien, die sich mit seltenen Erkrankungen befassen, haben in der Regel kleinere Stichproben Aufgrund der geringen Anzahl der verfügbaren Teilnehmer ist die Stichprobengröße meistens geringer. Bei der Bewertung der Studiengröße haben wir dies berücksichtigt.
 - Geringes Risiko der Verzerrung: 50 Teilnehmer oder mehr pro Behandlungsarm.
 - Unklares Risiko der Verzerrung: 25-49 Teilnehmer pro Behandlungsarm.
 - Hohes Risiko der Verzerrung weniger als 25 Teilnehmer pro Behandlungsarm.

Die Bewertung wurde unter Anwendung der im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions genannten Kriterien durchgeführt. Lediglich die Größe der Studie und das damit verbundene Verzerrungsrisiko wurde aufgrund der Seltenheit der untersuchten Erkrankungen anders bewertet. Studien mit mehr als 50 Teilnehmern pro Studienarm wurden als "geringes Risiko", Studien mit 25-49 Teilnehmer als "unklares Risiko" und Studien mit 10-25 Teilnehmern als "hohes Risiko " bewertet.

Für die Erstellung der Diagramme und die Berechnung der kombinierten Odds Ratio (OR) wurde vom Erstautor das von der Cochrane Collaboration empfohlene Programm RevMan 5 verwendet. Zudem wurde ein von der Cochrane Collaboration empfohlenes Handbuch verwendet "Statistical algorithms in Review Manager 5" (Deeks und Higgins, 2010).

Zusammengefasst wurde in RevMan5 die Berechnung von Odds Ratios für dichotome Ergebnisse und Mittelwertunterschiede für kontinuierliche Ergebnisse angewendet. Für die Einschätzung der Heterogenität (Modell mit festem Effekt), berechneten wir in dem Programm Chi^2 (mit p-Wert und Freiheitsgraden df) und I^2 -Werte. In der Studie weisen wir darauf hin, dass aufgrund der geringen Anzahl von Studien pro analysierter Intervention und dem dazugehörigen Outcome die Aussagekraft von Chi^2 begrenzt ist (Bender et al, 2020). Chi^2 mit p-Wert und I^2 sind in den jeweiligen Abbildungen für die Erkrankungen, die Interventionen und die untersuchten Parameter (outcome measures) aufgeführt. Der Gesamteffekt wird durch das Programm RevMan5 mit einem Z-Test geschätzt, dessen Ergebnis mit einem p-Wert ebenfalls in den o.g. in den Abbildungen angegeben ist. Zur Vereinheitlichung der Ergebnisse, haben wir die einzelnen Ergebnisse durch OR oder

Mittelwertdifferenz verglichen, je nachdem ob ein dichotomes oder kontinuierliches Ergebnis vorlag. Wir wiesen in der Publikation abschließend darauf hin, dass aufgrund der begrenzten Anzahl der verfügbaren Studien auch die Heterogenität und die Gesamteffektmaße mit Vorsicht betrachtet werden sollten (Bender et al., 2020).

1.3 Ergebnisse

Während der Literaturrecherche hat der Erstautor der hier vorgelegten systematischen Übersichtsarbeit die Abstracts von 187 Studien auf die Einschlusskriterien hin überprüft. Die oben genannten Einschlusskriterien wurden von 50 RCTs erfüllt, weshalb die oben genannten Daten extrahiert und systematisch aufgearbeitet wurden, um sie besser vergleichbar zu machen (vgl. Supplementary table 1 der Publikation). Während der Datenextraktion fiel eine deutliche Inhomogenität, beispielsweise in der Teilnehmerzahl auf. Die kleinste eingeschlossene Studie wurde an 21 Teilnehmern und somit nur knapp über dem gesetzten Minimum, die größte Studie, trotz der untersuchten seltenen Erkrankung, an 576 Teilnehmern, durchgeführt. Für 13 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises konnten klinische Studien, die Pharmakotherapie betreffen, gefunden werden. Die meisten Studien wurden für die systemische Sklerose (n=13) gefunden. Für viele Erkrankungen (n=7) wurden lediglich zwei Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen identifiziert. Eine Übersicht über das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien ist in Abb. 1 und Abb. 2 dargestellt.

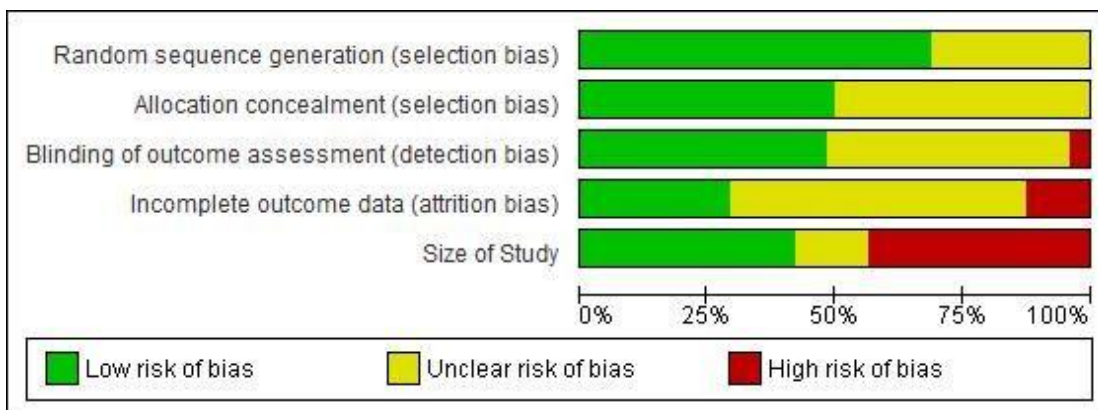


Abb. 1: Prozentuales Verzerrungsrisiko: Niedriges Risiko ist grün dargestellt, hohes Risiko rot. Gelb bezeichnet ein unklares Risiko, wenn die Autoren der jeweiligen Studien keine Informationen angegeben haben. Man erkennt, dass nicht mal 50 % der Studien ein geringes Verzerrungsrisiko bezüglich der Studiengröße aufweisen (Bender et al, 2020).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of outcome assessment (selection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Size of Study
Alpsoy, 2002	●	●	●	●	●
Andriguetti 2017	●	●	●	?	●
Au 2010	●	●	●	?	●
Banikazemi 2007	●	●	●	?	?
Calgüneri, 1996	●	●	●	●	●
Carter, 2010	●	?	?	●	●
Clegg, 1996	?	?	?	?	●
Cohen, 2007	●	●	●	?	●
Distler, 2019	●	●	●	●	●
Hachulla 2016	●	●	?	?	●
Han, 2011	●	?	?	?	●
Hatemi, 2015	●	●	●	?	●
Hatemi 2019	?	?	?	●	●
Hoffman, 2002	●	●	●	?	●
Hoffman, 2007	●	●	●	?	●
Hoffmann, 2008	?	?	?	?	●
Jones 2010	●	●	●	?	●
Jover, 2001	●	●	●	●	●
Khanna 2009	●	●	●	?	●
Khanna 2016a	●	●	●	?	●
Kilic, 2009	●	●	?	?	●
Korn, 2004	?	?	?	●	●
Köse, 2009	●	?	?	?	●
Lachmann, 2009	?	?	?	●	●
Lightman, 2015	?	●	●	●	●
Mat, 2006	●	●	●	●	?
Matucci-Cerinic 2011	●	?	?	?	●
Mazlumzadeh, 2006	●	●	●	?	●
Milio, 2006	●	?	●	●	?
Miller 1992	?	?	●	●	●
Muenzer, 2006	●	?	?	●	●
Nordström 2012	?	?	?	?	●
Oddis 2013	●	●	?	?	●
Putschky, 2006	●	?	?	?	●
Ribi, 2008	●	?	?	●	●
Schiffmann 2001	?	●	●	?	●
Schiopu, 2009	?	?	?	●	●
Scorza, 2001	●	?	●	?	?
Seibold, 2010	?	?	?	?	●
Seror, 2014	●	●	●	●	●
Sleper, 1999	?	?	?	?	●
Sohn, 2013	?	?	?	●	●
Specks 2013	?	?	?	●	●
Stone, 2010	?	?	?	●	●
Stone 2017	●	●	●	?	●
Tashkin, PubM	?	?	?	?	?
van de Vlekkert, 2010	●	?	●	●	?
Walter, 2000	●	●	●	●	●
Wechsler 2017	●	?	●	?	●
Yurdakul, 2001	●	●	●	●	?

Abb. 2: Übersicht des Verzerrungsrisikos je Studie: Hier sind die Verzerrungsrisiken jeder in die systemische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studie aufgeführt (Bender et al, 2020).

Da es auch bei Studien zu denselben seltenen Erkrankungen zu Unterschieden bei den untersuchten Parametern kam, konnten insgesamt nur 26 Studien zu 6 seltenen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die untersuchten Erkrankungen waren:

- Das Hunter-Syndrom: Zwei Studien
- Der Morbus Behçet: Fünf Studien
- Die Riesenzellarteriitis: Sechs Studien
- Die ANCA-assoziierte Vaskulitis (Sammelbezeichnung für Granulomatose mit Polyangiitis, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis und Mikroskopische Polyangiitis): Vier Studien
- Die reaktive Arthritis (ReA): Drei Studien
- Die systemische Sklerose (SSc): Sechs Studien

Die Ergebnisse der Meta-Analyse dieser Studien sind in Tabelle 1.0 zusammengefasst.

Tab. 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse: In dieser Tabelle sind für jede Erkrankung die jeweiligen untersuchten „Outcome measures“, sowie die eingeschlossenen Studien und untersuchten Pharmaka aufgeführt. Die Ergebnisse sind in der rechten Spalte als kombinierte Odds Ratio (OR) oder mittlere Differenz (MD) aufgeführt (Bender et al, 2020).

Erkrankung	Outcome measures	Eingeschlossene Studien	Untersuchte Pharmaka	Kombinierte Odds Ratio (OR) oder mittlere Differenz (MD)
Hunter-Syndrom	Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)	Muenzer et al., 2006	Idursulfase vs. Placebo	MD 38,12
	Unterschied FVC %	Sohn et al., 2013		MD 2,74
	Unterschied der GAG im Urin			MD -71,34
Morbus Behçet	Komplette Remission	Hatemi et al., 2015	Apremilast vs. Placebo	OR 6,90
		Hatemi et al., 2019		
		Alpsoy et al., 2002	Interferon- α vs Placebo	
	Teilweise Remission	Hatemi et al., 2015	Apremilast vs. Placebo	OR 8,17
		Alpsoy et al., 2002	Interferon- α vs Placebo	OR 11,25

	Anzahl oraler Ulzerationen	Hatemi et al., 2015	Apremilast vs. Placebo	MD -1,60
		Mat et al., 2006	Corticosteroide vs. Placebo	MD 0,00
		Yurdakul et al., 2001	Colchicin vs. Placebo	MD -3,19
Riesenzellerteriitis	Schubfreie Remission	Jover et al., 2001	Methotrexat vs. Placebo	OR 3,19
		Hoffman et al., 2002		
		Mazlumzadeh et al., 2006	Corticosteroide vs. Placebo	OR 13,75
		Hoffman et al., 2007	Infliximab vs. Placebo	OR 0,75
		Seror et al., 2014	Adalimumab vs. Placebo	OR 1,43
		Stone et al., 2017	Tocilizumab vs. Placebo	OR 7,82
	Kumulative Corticosteroid Dosis	Jover et al., 2001	Methotrexat vs. Placebo	MD - 1302,00
		Hoffman et al., 2007	Infliximab vs. Placebo	MD 104,54
ANCA-assoziierte Vaskulitis	Komplette Remission	Jones et al., 2010	Rituximab vs. Cyclophosphamid	OR 1,42
		Stone et al., 2010		
		Specks et al., 2013	Rituximab vs. Azathioprine	OR 1,34
		Wechsler et al., 2017	Mepolizumab vs. Placebo	OR 15,78
Reaktive Arthritis	Swollen Joint Count (SJC)	Clegg et al., 1996	Sulfasalazin vs. Placebo	MD 1,50
		Putschky et al., 2006	Doxycyclin vs. Placebo	MD -1,20
	Differenz des CRP zur Baseline	Clegg et al., 1996	Sulfasalazin vs. Placebo	MD 1,30
		Putschky et al., 2006	Doxycyclin vs. Placebo	MD 0,31
	Behandlungserfolg mittels Patient Global Assessment (PGA)	Clegg et al., 1996	Sulfasalazin vs. Placebo	OR 2,34
		Putschky et al., 2006	Doxycyclin vs. Placebo	OR 1,18
		Carter et al., 2010	Kombination von Antibiotika vs. Placebo	OR 6,80
	Systemische Sklerose	Patienten mit Verbesserung der Diffusionskapazität (DLCO)	Scorza et al., 2001	Iloprost vs. Nifedipin
Seibold et al., 2010			Bosentan vs. Placebo	OR 0,59
Schwere der Raynaud-Phänomene		Scorza et al., 2001	Iloprost vs. Nifedipin	MD -0,11
		Milio et al., 2006	Iloprost	MD -0,20
		Schiopu et al., 2009	Tadalafil vs. Placebo	MD -0,10
		Andrigueti et al., 2017	Sildenafil vs. Placebo	MD 3,00
		Milio et al., 2006	Iloprost vs. Placebo	MD -0,30
Tägliche Frequenz von Raynaud-Anfällen		Schiopu et al., 2009	Tadalafil vs. Placebo	MD -0,02

		Andriqueti et al., 2017	Sildenafil vs. Placebo	MD -0,25
	Dauer der Raynaud-Anfälle	Milio et al., 2006	Iloprost vs. Placebo	MD -0,60
		Schiopu et al., 2009	Tadalafil vs. Placebo	MD -6,39
		Andriqueti et al., 2017	Sildenafil vs. Placebo	MD -10,10
	Änderung des mRSS	Tashkin et al., 2006	Cyclophosphamid vs. Placebo	MD -3,60
		Khanna et al., 2009	Relaxin vs. Placebo	MD -0,30
		Distler et al., 2019	Nintedanib vs. Placebo	MD -0,21

Zusammenfassend kann man sagen, dass für das Hunter-Syndroms eine solide Evidenz der Enzyersatztherapie Idursulfase nachgewiesen werden konnte. Die Enzyersatztherapie ist seit einigen Jahren die Standardtherapie der Mukopolysaccharidose Typ II (Hunter-Syndrom). Die gute Wirksamkeit steht nur geringen und kontrollierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), wie leichten Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen oder Urtikaria, die in den untersuchten Studien berichtet wurden, gegenüber (Muenzer et al., 2006; Sohn et al., 2013).

Für die Erkrankung Morbus Behçet zeigten vor allem Apremilast und IF- α vielversprechende Ergebnisse. Dies gilt insbesondere für die priorisierten Endpunkte der totalen und partiellen Remission. Ein signifikanter Effekt auf die Anzahl der oralen Ulzerationen konnte in den untersuchten Studien nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich bei den analysierten pharmakologischen Interventionen ein allgemein gutes Sicherheitsprofil mit nur leichten UAW z.B. Diarrhoe, Übelkeit und Kopfschmerzen (Alpsoy et al., 2002; Hatemi et al., 2015, 2019; Mat et al., 2006; Yurdakul et al., 2001).

Bei der Riesenzellarteriitis stach vor allem die Wirksamkeit von Tocilizumab auf den primären Endpunkt der schubfreien Remission hervor (Stone et al., 2017). Das allgemeine Sicherheitsprofil für die fünf getesteten Wirkstoffe war vielversprechend. Zudem zeigten sich wenig UAW, es wurden in der Tocilizumab-Gruppe sogar weniger schwerwiegende Ereignisse als in der Placebogruppe gemeldet. Im Jahr 2017 hat die EMA Tocilizumab die Zulassung für die Indikation Riesenzellarteriitis erteilt.

In den Studien zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zeigte sich RTX im Vergleich als ebenso wirksam wie die länger erprobten Wirkstoffe CYC und Azathioprin. Bei der Sicherheit und den UAW zeigte sich RTX im Vergleich zu CYC überlegen, da es von den

Studienpatienten besser toleriert wurde (Jones et al., 2010; Specks et al., 2013; Stone et al., 2010).

Bei der reaktiven Arthritis wurden Kombinationen verschiedener Antibiotika getestet. Die Daten legen nahe, dass die Kombination von Rifampicin und Azithromycin einen geringen Effekt zeigt (Carter et al., 2010). Die UAW entsprechen im Wesentlichen denen einer Antibiotika-Therapie, wie beispielsweise gastrointestinale Beschwerden durch die Schädigung der Darmflora.

Bei den verschiedenen Therapiemethoden bei der systemischen Sklerose ergab sich insgesamt nur eine schwache Evidenz bei einigen wenigen Endpunkten. Auch wenn ein Vergleich im Rahmen der Meta-Analyse nicht möglich war zeigt die Studie bezüglich Nintedanib (Distler et al., 2019), dass das Präparat eine gute Wirksamkeit auf die pulmonale Fibrose hat und diesem relativ neuen Tyrosinkinase-Inhibitor in Zukunft eine zunehmende Bedeutung zukommen wird.

1.4 Diskussion

Wie eingangs erwähnt, soll die hier dargestellte Publikation im Wesentlichen zwei Punkten dienen:

1. Sie soll einen Überblick über die aktuelle Studienlage bieten und beispielhaft an der ausgewählten Erkrankungs-Gruppe die allgemeine Studienlage und die damit verbundenen Probleme auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen exemplifizieren.
2. Sie soll Therapien einzelner seltener Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis im Sinne einer Meta-Analyse vergleichen.

Zunächst möchte ich in meiner Diskussion kurz auf den letztgenannten Punkt eingehen: Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind im vorigen Kapitel zusammengefasst und es wurde dargelegt, dass es für fünf der eingeschlossenen Erkrankungen solide Evidenz zur Wirksamkeit verschiedener Therapien gibt. Lediglich für die systemische Sklerose konnte keine der untersuchten Therapien einen signifikanten Effekt zeigen. Alle untersuchten Therapieoptionen waren ausreichend sicher im Vergleich zu Placebo oder der bisherigen Standardtherapie.

Es zeigte sich hier jedoch, dass es vor allem bei den Teilnehmerzahlen der Studien und der verschiedenen und nicht standardisierten, untersuchten Endpunkte zu Problemen kam. Anhand der beiden Studien zum Hunter-Syndrom sieht man, dass die deutlich kleinere Studie von Sohn et al. mit nur $n=21$ Teilnehmern gegenüber der Studie von Muenzer et al. mit $n=64$ Teilnehmern die kombinierte mittlere Differenz nur geringfügig beeinflusst. Eine größere Teilnehmerzahl ist mit einer robusteren Evidenz verbunden.

Das zweite oben genannte Problemfeld wird vor allem in der Analyse der Studien zur systemischen Sklerose deutlich. Die systemische Sklerose ist eine systemische Erkrankung, die verschiedenste Organsysteme (z.B. Haut, Oesophagus, Lunge, Gefäßsystem) betreffen kann (Distler et al., 2019). Insgesamt konnten durch die systematische Literaturrecherche 13 Studien identifiziert, jedoch nur sechs Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Dies lag vor allem daran, dass sich die Studien auf unterschiedliche Aspekte der Erkrankung, bspw. die Lungenbeteiligung oder das Raynaud-Phänomen fokussierten und so, obwohl von guter Qualität, nicht miteinander verglichen werden konnten.

Dies führt direkt zum zweiten Aspekt der Publikation, da es exemplarisch verdeutlicht vor welchen Problemen Wissenschaftler stehen, die klinische Studien zu seltenen Erkrankungen durchführen. Um diese beiden oben genannten Probleme zu umgehen, wurde von anderen Autoren (Rath et al., 2017) vorgeschlagen an Patienten mit seltenen Erkrankungen erhobene Daten in internationalen Registern zu sammeln. Dies hätte zur Folge, dass eine größere Studienpopulation zur Verfügung stünde. Hier hat es in den letzten Jahren, z.B. in der Erforschung der systemischen Sklerose mit der Etablierung der European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), Fortschritte gegeben (Meier et al., 2012). Des Weiteren wären hier auch die europaweite Kommunikation verschiedener Experten auf dem Gebiet der seltenen Erkrankung im Rahmen der European Reference Networks (ERN) zu nennen. Die ERNs stellen einen Zusammenschluss von Expertenzentren dar zu deren Aufgaben neben der oben genannten Registerarbeit, auch gemeinsam durchgeführte klinische Studien, der allgemeine und regelmäßige fachliche Austausch, sowie individuelle Fallkonferenzen zu besonderen klinischen Fällen gehören (Graessner et al., 2017).

Eine weitere Strategie geringe Teilnehmerzahlen zu verhindern, wurde in den hier analysierten Studien zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden genutzt. Die Autoren haben unterschiedliche, aber verwandte Erkrankungen (Granulomatose mit Polyangiitis, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis und Mikroskopische Polyangiitis) gemeinsam analysiert. Dies hat zur Folge, dass mehr Patienten eingeschlossen werden konnten, führt jedoch auch dazu, dass Einschlusskriterien weniger präzise gefasst werden müssen und ein zwar großes, aber inhomogenes Patientenkollektiv entsteht.

Wie bereits oben erwähnt, führte eine den allgemeinen Empfehlungen folgende spezifische Suchstrategie zu Problemen während der systematischen Literaturrecherche, da einige relevante und qualitativ hochwertige Studien in ersten Versuchen mit einer solchen Suchstrategie nicht gefunden wurden. Es wurde daher vom Erstautor die Frage aufgeworfen, ob die üblicherweise empfohlene Suchstrategie für systematische Übersichtsarbeiten für Fragestellungen seltene Erkrankungen betreffend nicht abzuändern wäre. Der Erstautor und die Co-Autoren beschlossen, nach vorheriger Diskussion daher einstimmig, die zuerst angewandte Strategie leicht zu ändern, um möglichst viele relevante Studien zu finden. Dies führte zwangsläufig dazu, dass ebenfalls mehr für unsere Fragestellungen irrelevante Studien gefunden wurden, die in einem ersten Filterschritt vom Erstautor gesichtet und ausgeschlossen werden mussten.

Weitere Limitationen der hier dargelegten Publikation entstanden durch die gewählten Einschlusskriterien. Wir entschlossen uns, um möglichst hohe Datenqualität zu erreichen dazu sehr kleine Studien, Fallserien und Fallberichte nicht in unsere systematische Übersichtsarbeit einzuschließen. Dies führte dazu, dass extrem seltene Erkrankungen, sogenannte „ultra rare diseases“, die in der Regel weniger als einen von 50.000 Menschen betreffen (Hughes et al., 2005), in der hier dargelegten Publikation unterrepräsentiert sind.

Neben der oben erwähnten systematischen Übersichtsarbeit von Rath et al., die sich mit den evidenzbasierten Therapien von seltenen Erkrankungen im Allgemeinen beschäftigte und bei der keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, konnten keine ähnlichen Publikationen, insbesondere keine systematischen Übersichtsarbeiten mit Meta-Analyse zu diesem Thema gefunden werden. Dies bestätigt erneut die große Lücke in der Erforschung evidenzbasierter Therapieoptionen für Menschen mit seltenen Erkrankungen im Allgemeinen und für Menschen mit seltenen Erkrankungen des rheumatischen

Formenkreises im Speziellen. Hier sind gesundheitspolitische Verbesserungen in den letzten Jahren angestoßen worden, jedoch bleibt den praktisch tätigen Ärzten und letztendlich den Patienten mangels zugelassener Wirkstoffe oft nur ein individueller Heilversuch im „Off-Label-Use“ der sich als höchste Evidenzstufe zumeist nur auf Fellberichte oder Expertenerfahrungen beziehen kann.

Weitere klinische Forschung, sowie die Bündelung der vorhandenen Informationen in systematischen Übersichtsarbeiten ist daher nötig, um diese Lücke in Zukunft zu schließen und somit die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen im Allgemeinen und für Menschen mit seltenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises im Speziellen zu verbessern.

1.5 Zusammenfassung

Seltene Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind zwar für sich genommen selten haben aber kombiniert eine hohe Prävalenz, sodass wirksame Therapieoptionen für die zusammengenommen größere Gruppe der Betroffenen einen hohen Stellenwert haben. Aufgrund der Seltenheit der einzelnen Erkrankungen existieren wenige randomisierte kontrollierte Studien. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse ist es, einen Überblick über die aktuelle Evidenz von pharmakologischen Interventionen für seltene Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde bis zum 2. April 2020 eine systematische Literaturrecherche in folgenden internationalen Datenbanken durchgeführt: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase und PUBMED. Um die Evidenz der einzelnen RCTs zu ermitteln und die Qualität Wirkungen der pharmakologischen Interventionen zu ermitteln, wurde zudem eine Meta-Analyse vorgenommen. Insgesamt wurden 187 Publikationen vom Erstautor gescreent und bewertet, ob die Einschlusskriterien erfüllt wurden. Dies war bei 50 RCTs der Fall, sodass sie eingeschlossen und die vorhandenen Daten systematisch aufgearbeitet wurden. Die so aufgearbeiteten Studien befassten sich mit 13 verschiedenen seltenen Erkrankungen. Häufige Gründe, die zu Verzerrungen der berichteten Ergebnisse führten waren, z.B. eine fehlende Beschreibung der Verblindungsmethoden sowie die teilweise geringe Größe der Studienpopulation. Die Meta-Analyse war schließlich für 26 Studien möglich, die sechs

seltene Erkrankungen behandelten: Morbus Hunter, Morbus Behçet, Riesenzellarteriitis, ANCA-assoziierte Vaskulitis, reaktive Arthritis und systemische Sklerose. Bezüglich des Hunter-Syndroms konnte eine gute Evidenz der Enzyersatztherapie Idursulfase nachgewiesen werden. Apremilast und IF- α zeigten gute Ergebnisse bezüglich Voll- und Teilremissionen beim Morbus Behçet. Tocilizumab hat aufgrund einer guten Wirksamkeit bei der Riesenzellarteriitis eine Zulassung für diese Indikation erhalten. Rituximab, Cyclophosphamid und Azathioprin zeigten bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine ähnliche Wirksamkeit. Lediglich bei der SSc konnten keine soliden Daten für die Wirksamkeit der in der Meta-Analyse untersuchten Therapien gefunden werden. Insgesamt zeigte sich die ursprüngliche These, ein Mangel an qualitativ hochwertigen Studien zu pharmakologischen Interventionen für Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, bestätigt. Gründe hierfür sind vor allem der Mangel an Patienten, teilweise schwierig zu erfüllende Einschlusskriterien, sowie eine geringere Bereitschaft großer Unternehmen die aufwändige Forschung zu finanzieren. Nichtsdestotrotz konnten für einige Krankheiten wie die systemische Sklerose, die ANCA-assoziierten Vaskulitiden oder den Morbus Behçet Studien von höherer Qualität identifiziert werden. Obwohl in den letzten Jahren Fortschritte auf dem Gebiet der Erforschung von SE gemacht wurden, sind mehr qualitativ hochwertige RCTs dringend erforderlich um die Situation für Menschen, die an einer seltenen Erkrankung des rheumatischen Formenkreises leiden zu verbessern.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

What is a rare disease? Verfügbar unter <https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease> (Zugriffsdatum: 01.02.2021)

Legal framework: orphan designation | European Medicines Agency. Verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation> (Zugriffsdatum: 17.02.2021)

Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, Basaran E. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. Arch Dermatol 2002; 138: 467–471

Andriqueti FV, Ebbing PCC, Arismendi MI, Kayser C. Evaluation of the effect of sildenafil on the microvascular blood flow in patients with systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 106: 151–158

Au K, Mayes MD, Maranian P, Clements PJ, Khanna D, Steen VD, Tashkin D, Roth MD, Elashoff R, Furst DE. Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1772–1778

Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86

Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1996; 192: 125–128

Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, Valeriano J, Stanich JA, Oszust C, Gerard HC, Hudson AP. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1298–1307

Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR, JR, Budiman-Mak E, Balestra DJ, Blackburn WD, Cannon GW, Inman RD, Alepa FP, Mejias E, Cohen MR, Makkena R, Mahowald ML, Higashida J, Silverman SL, Parhami N, Buxbaum J, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2021–2027

Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene J-P, Mouthon L, Le Guern V, Andre M-H, Gayraud M, Jayne D, Blockmans D, Cordier J-F, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 686–693

Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 2518–2528

Graessner H, Schäfer F, Scarpa M, Wagner TOF. Europäische Referenznetzwerke: Konsequenzen für die Gesundheitsversorgung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2017; 60: 537–541

Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, Mouthon L, Queyrel V, Fauchais A-L, Michon-Pasturel U, Jaussaud R, Mathian A, Granel B, Diot E, Farge-Bancel D, Mekinian A, Avouac J, Desmurs-Clavel H, Clerson P. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1009–1015

Han F, Liu G, Zhang X, Li X, He Q, He X, Li Q, Wang S, Wang H, Chen J. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol* 2011; 33: 185–192

Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, Merkel PA, Calamia KT, Liu Z, Pineda L, Stevens RM, Yazici H, Yazici Y. Apremilast for Behçet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1510–1518

Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song Y-W, Takeno M, Kim D, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 1918–1928

Hilgers R-D. Design and analysis of clinical trials for small rare disease populations. *J Rare Dis Res Treat* 2016; 1: 53–60

Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, Cohen P, Calabrese LH, Dickler H, Merkel PA, Fortin P, Flynn JA, Locker GA, Easley KA, Schned E, Hunder GG, Sneller MC, Tuggle C, Swanson H, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bork D, Hoffman DB, Kalunian K, Klashman D, Wilke WS, Scheetz RJ, Mandell BF, Fessler BJ, Kosmorsky G, Prayson R, Luqmani RA, Nuki G, McRorie E, Sherrer Y, Baca S, Walsh B, Ferland D, Soubrier M, Choi HK, Gross W, Segal AM, Ludivico C, Puechal X.

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1309–1318

Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU, Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621–630

Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, Weinstein SP, Belomestnov P, Yancopoulos GD, Stahl N, Mellis SJ. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2443–2452

Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding?, *QJM: An International Journal of Medicine* 2005, 98: 829–836

Jonathan J Deeks, Julian PT Higgins. *Statistical Algorithms in Review Manager 5* 2007

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DRW, European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 211–220

Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106–114

Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Korn JH, Ellman M, Rothfield N, Wigley FM, Moreland LW, Silver R, Kim YH, Steen VD, Firestein GS, Kavanaugh AF, Weisman M, Mayes MD, Collier D, Csuka ME, Simms R, Merkel PA, Medsger TA, JR, Sanders ME, Maranian P, Seibold JR. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1102–1111

Khanna D, Denton CP, Merkel PA, Krieg T, Le Brun F-O, Marr A, Papadakis K, Pope J, Matucci-Cerinic M, Furst DE. Effect of Macitentan on the Development of New Ischemic

Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2016; 315: 1975–1988

Kiliç H, Zeytin HE, Korkmaz C, Mat C, Gül A, Coşkun F, Dinç A, Simsek I, Süt N, Yazici H. Low-dose natural human interferon-alpha lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1388–1391

Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, Rich E, Carpentier P, Molitor J, Seibold JR, Hsu V, Guillevin L, Chatterjee S, Peter HH, Coppock J, Herrick A, Merkel PA, Simms R, Denton CP, Furst D, Nguyen N, Gaitonde M, Black C. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985–3993

Köse O, Dinç A, Simsek I. Randomized trial of pimecrolimus cream plus colchicine tablets versus colchicine tablets in the treatment of genital ulcers in Behçet's disease. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2009; 218: 140–145

Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN. Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 2416–2425

Lightman S, Taylor SR, Bunce C, Longhurst H, Lynn W, Moots R, Stanford M, Tomkins-Netzer O, Yang D, Calder VL, Haskard DO. Pegylated interferon- γ reduces corticosteroid requirement in patients with Behçet's disease with upregulation of circulating regulatory T cells and reduction of Th17. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1138–1144

Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 348–352

Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, Wigley FM, Black CM, Fessler BJ, Merkel PA, Pope JE, Sweiss NJ, Doyle MK, Hellmich B, Medsger TA, JR, Morganti A, Kramer F, Korn JH, Seibold JR. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32–38

Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3310–3318

Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, Allanore Y, Distler O, Riemekasten G, Valentini G, Müller-Ladner U. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1355–1360

Milio G, Corrado E, Genova C, Amato C, Raimondi F, Almasio PL, Novo S. Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 999–1004

Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, Fraser DD, Dalakas M, Plotz PH. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1380–1384

Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Guzsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8: 465–473

Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics* 2020; 28: 165–173

Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Brun JG, Proven A, Ljung L, Kautiainen H, Pettersson T. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012; 39: 2008–2011

Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis

and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314–324

Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of *Chlamydia trachomatis*-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1521–1524

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene J-P, Lauque D, Puechal X, Letellier P, Delaval P, Cordier J-F, Guillevin L. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 586–594

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA3, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743–2749

Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, Rothman JA, McCloskey DA, Wilson JE, Phillips K, Seibold JR. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 2264–2268

Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, Arpaia G, Sardina M, Origi L, Vanoli M. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503–508

Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, Matucci Cerinic M, Riemekasten G, Emery P, Chadha-Boreham H, Charef P, Roux S, Black CM. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2101–2108

Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, Maurier F, Wazieres B de, Quéméneur T, Ravaud P, Mariette X. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2074–2081

Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, Alten R, Keitel W, Groh A, Uksila J, Eggens U, Granfors K, Braun J. No benefit of long-term ciprofloxacin

treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1386–1396

Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko A-R, Kwon E-K, Han SJ, Jin D-K. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 42

Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St. Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Viviano L, Tchao NK, Phippard DJ, Asare AL, Lim N, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Mueller M, Sejismundo LP, Mieras K, Stone JH. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 417–427

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St. Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 221–232

Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Schett G, Schulze-Koops H, Spiera R, Unizony SH, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 317–328

Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olan M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M, Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2655–2666

van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, Haan RJ de, Algra A, van der Tweel I, van der Pol WL, Uijtendaal EV, Visser M de. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone

in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscular Disorders* 2010; 20: 382–389

van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, Burmester GR, Hassett AL, Matteson EL, van Vollenhoven R, Lakhanpal S. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 829–832

Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schröder M, Müller-Felber W, Pongratz D. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Neurol.* 2000; 247: 22–28

Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 1921–1932

Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686–2692

2. Veröffentlichung

Bender et al. *Orphanet J Rare Dis* (2020) 15:308
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01576-5>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

REVIEW

Open Access



Therapeutic options for patients with rare rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis

Tim T. A. Bender¹, Judith Leyens², Julia Sellin¹, Dmitriy Kravchenko³, Rupert Conrad^{4*†}, Martin Mücke^{1*†}  and Matthias F. Seidel^{5*†}

Abstract

Background: Rare diseases (RDs) in rheumatology as a group have a high prevalence, but randomized controlled trials are hampered by their heterogeneity and low individual prevalence. To survey the current evidence of pharmacotherapies for rare rheumatic diseases, we conducted a systematic review and meta-analysis. Randomized controlled trials (RCTs) of RDs in rheumatology for different pharmaco-interventions were included into this meta-analysis if there were two or more trials investigating the same RD and using the same assessment tools or outcome parameters. The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, and PUBMED were searched up to April 2nd 2020. The overall objective of this study was to identify RCTs of RDs in rheumatology, evaluate the overall quality of these studies, outline the evidence of pharmacotherapy, and summarize recommended therapeutic regimens.

Results: We screened 187 publications, and 50 RCTs met our inclusion criteria. In total, we analyzed data of 13 different RDs. We identified several sources of potential bias, such as a lack of description of blinding methods and allocation concealment, as well as small size of the study population. Meta-analysis was possible for 26 studies covering six RDs: Hunter disease, Behçet's disease, giant cell arteritis, ANCA-associated vasculitis, reactive arthritis, and systemic sclerosis. The pharmacotherapies tested in these studies consisted of immunosuppressants, such as corticosteroids, methotrexate and azathioprine, or biologicals. We found solid evidence for idursulfase as a treatment for Hunter syndrome. In Behçet's disease, apremilast and IF- α showed promising results with regard to total and partial remission, and Tocilizumab with regard to relapse-free remission in giant cell arteritis. Rituximab, cyclophosphamide, and azathioprine were equally effective in ANCA-associated vasculitis, while mepolizumab improved the efficacy of glucocorticoids. The combination of rifampicin and azithromycin showed promising results in reactive arthritis, while there was no convincing evidence for the efficacy of pharmacotherapy in systemic sclerosis.

*Correspondence: rupert.conrad@ukbonn.de; martin.muecke@ukbonn.de; matthias.seidel@szb-chb.ch

†Rupert Conrad, Martin Mücke, Matthias F. Seidel: Shared senior authorship

¹ Center for Rare Diseases Bonn, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany

⁴ Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

⁵ Department of Rheumatology, Hospital Centre Biel-Bienne, Biel, Switzerland

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



© The Author(s) 2020. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Conclusion: For some diseases such as systemic sclerosis, ANCA-associated vasculitis, or Behçet's disease, higher quality trials were available. These RCTs showed satisfactory efficacies for immunosuppressants or biological drugs, except for systemic sclerosis. More high quality RCTs are urgently warranted for a wide spectrum of RDs in rheumatology.

Keywords: Rare disease, Pharmacotherapy, Meta-analysis, Vasculitis, Connective tissue disease, Rheumatology, Systematic review, Hunter disease (orpha: 580), Behçet's disease (orpha: 117), ANCA-associated vasculitis (orpha: 156152), Giant cell arteritis (orpha: 397), Systemic sclerosis (orpha: 90291)

Background

Rare diseases (RDs) in rheumatology present a heterogeneous group of diverse syndromes, and differ in their etiology, clinical symptoms, prognosis, and outcome in clinical trials. Recently, we identified a set of various RDs in rheumatology [1], and found that they are highly prevalent when considered as a group. Most of these diseases and syndromes have a prevalence of less than one individual in 100,000, and all of them fall under the European Commission's definition that specifies RDs as "Any disease affecting fewer than five people in 10,000" [2]. However, the sum of all identified rheumatological RDs results in a combined point prevalence of 49 in 10,000 (1). Of note, this is more than double the prevalence of ankylosing spondylitis (AS) with 18/10,000 [3], which is one of the more common diseases in the field of rheumatology. The syndromes we have previously identified as RDs in rheumatology [1] include genetic disorders, e.g., cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) [4], reactive arthritis [5], and diseases with unknown etiologies such as systemic sclerosis [6]. Randomized controlled trials (RCTs) and thus evidence-based pharmacotherapies are unavailable for a magnitude of these conditions.

The overall objectives of this study were to identify RCTs of RDs in rheumatology, evaluate study quality on the basis of risk of bias, elucidate the findings from pharmacotherapeutic RCTs, and summarize evidence-based recommendations.

Methods

Criteria for considering studies for this review

Pharmacotherapies of diseases previously identified as RDs in rheumatology with substances such as corticosteroids, antibiotics, disease modifying antirheumatic drugs (DMARD), biologicals or other immunosuppressants were included, e.g. Methotrexate, Sulfasalazine, Cyclophosphamide, Rituximab, Adalimumab, Anakinra. The classification as RDs followed the definition of the European Union, which considers a disease to be rare when < 5 out of 10,000 people are affected.

Trials were excluded if they reported findings from animals, or neonates defined by the world health

organization (WHO) as children less than four weeks (28 days) old. Studies with less than 10 participants per study arm in the final analysis were excluded. We considered only rheumatic and musculoskeletal diseases as defined by EULAR and the Orphanet classification of rare rheumatic diseases as ORPHA: 182231 (compare Leyens et al. [1] and Orphanet).

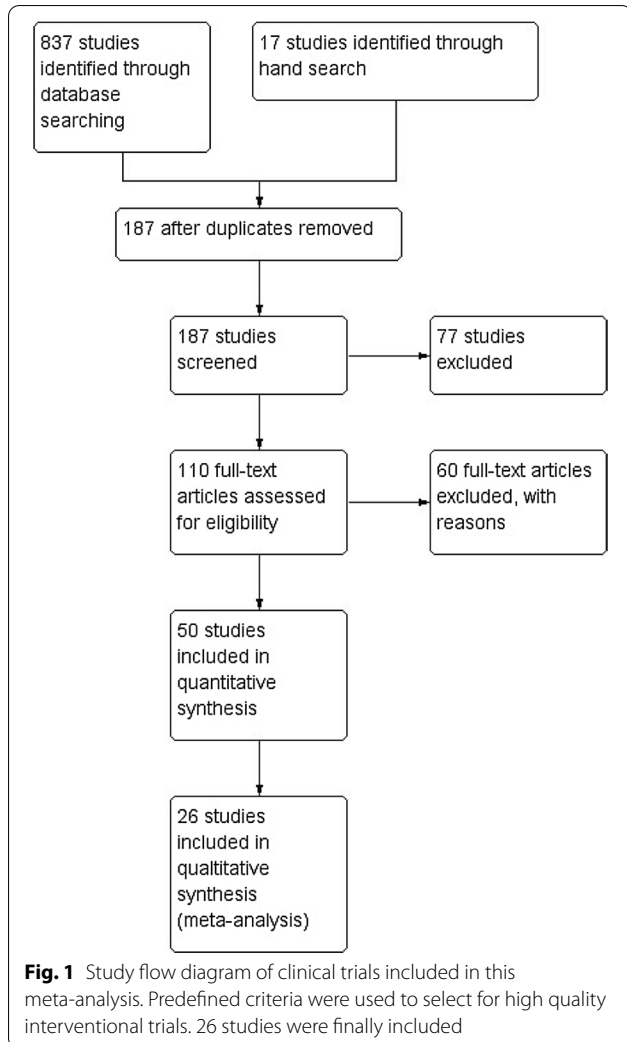
Search methods for identification of studies

To identify RCTs, we developed a comprehensive search strategy for each electronic database. We only searched English-language literature. For quality control, we selected relatively new, but well-known publications of high relevance (e.g. "Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis", Stone et al. [7] and "Apremilast for Behçet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study", Hatemi et al. [8]) and confirmed that the publication was covered by our search strategy. This method was used to validate the accuracy of our literature search. To gather all relevant evidence, we applied a broad search strategy (see the Additional file 1: S1 for a precise description). We used this approach because we discovered that a more precise search strategy, as recommended in the Cochrane handbook, did not yield all results we expected, and we concluded that it might not be applicable for rare disease (section Discussion). In the next step, irrelevant studies were excluded after screening the abstract according to inclusion and exclusion criteria (Fig. 1). The remaining studies were read in full, but most of these studies considered for full text review could not be included in our meta-analysis because the outcome measures were not standardized and comparable to one another (Fig. 1).

Electronic searches

We searched the following electronic databases:

- PubMed up until 2nd April 2020.
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) up until 2nd April 2020.
- MEDLINE (OVID) up until 2nd April 2020.
- Embase up until 2nd April 2020.



The applied search strategies for each database can be found in the Additional file 1: S1. In addition, we searched PubMed by hand up until 7th August 2020.

Searching other resources

Other resources were not considered.

Data collection and analysis

Selection of studies

We retrieved, in full, studies with abstracts referring to treatment for RDs in rheumatology.

Data extraction and management

We extracted data from each included RCT into an individually designed spreadsheet (the data extraction form) containing the categories: study design, study setting, exclusion and inclusion criteria, study size, patient demographics, and outcome measures.

One author (TB) extracted the data using the standardized data extraction form and reviewed the data from the studies (Fig. 1).

Assessment of risk of bias in included studies

One author (TB) assessed risk of bias via the Cochrane risk of bias tool (Figs. 2 and 3) for each study, using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [9], and presented the results to the other authors, who gave their opinion with regard to the first author's assessment. In case of disagreements, they were resolved by discussion and consensus (JL, DK, RC, MM, MFS). The results are presented in the risk of bias graph (Fig. 2) which reviews the authors' judgements about each risk of bias item, shown as percentages across all included studies, and the risk of bias summary (see Fig. 3). We assessed the following for each study:

Random sequence generation

We classified the method used to generate the allocation sequence as follows: "low risk of bias" for any truly random process, e.g. random number table or computer

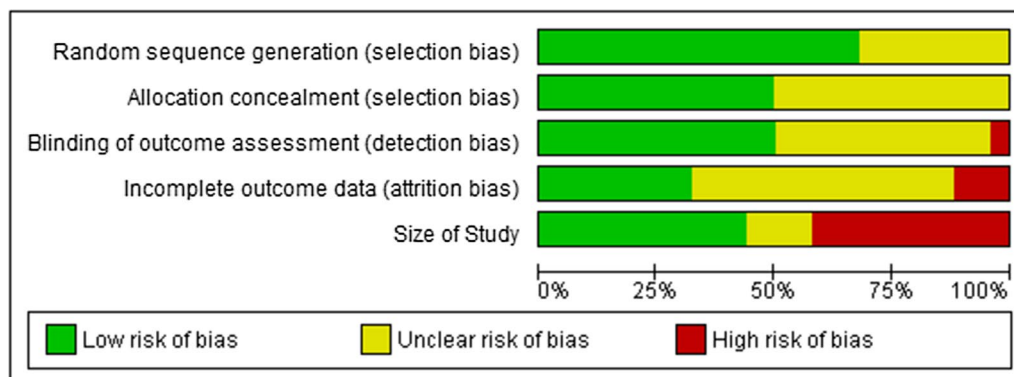


Fig. 2 Risk of bias graph

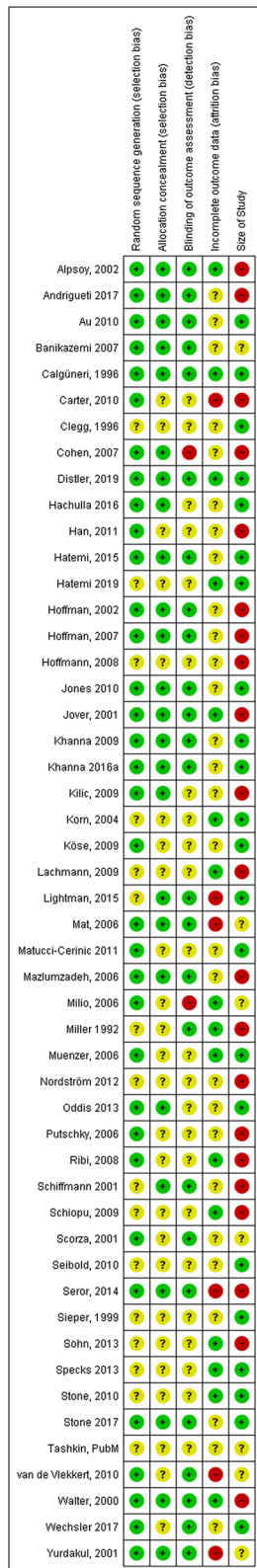


Fig. 3 Risk of bias summary: review authors’ judgements about each risk of bias item for each of the 50 included studies

random number generator, and “unclear risk of bias” when the method used to generate sequence was not available in the full text.

Allocation concealment

The method used to conceal allocation to interventions prior to assignment determines whether intervention allocation could have been determined in advance of, or during recruitment, or changed after assignment. We assessed the methods as follows: “low risk of bias” (e.g. telephone or central randomization, or consecutively numbered or sealed envelopes) and “unclear risk of bias” when the method was not clearly stated.

Blinding of outcome assessment

We assessed the methods used to blind participants and outcome assessors from the knowledge of which intervention a participant received. We assessed the methods as follows: “low risk of bias” when the study states that it was blinded, and describes the method used to achieve this blinding, e.g., the study used medication of identical appearance, and “unclear risk of bias” when the study states that it was blinded but does not provide a description of how this was achieved.

Incomplete outcome data

We assessed the methods to handle incomplete outcome data as follows: “low risk of bias” (less than 10% of participants did not complete the study).

Size of study

Studies dealing with RDs usually have smaller sample sizes due to the inherent small number of available participants. For evaluation of study size, we took that into account and assessed studies as being at “low risk of bias” with 50 participants or more per treatment arm; “unclear risk of bias” with 25–49 participants per treatment arm; and “high risk of bias” with fewer than 25 participants per treatment arm.

Statistical methods

To generate the forest plot graphs and calculate the combined odds ratio (OR) or differences in mean in this meta-analysis, we used the Cochrane recommended program Review Manager (RevMan) 5. The statistical algorithms used by the program are described elsewhere [10]. In brief, we selected in RevMan5 to calculate odds ratios for dichotomous outcomes and differences in mean for continuous outcomes for individual study estimates, which are depicted in the forest plots as box plots spanning the 95% confidence interval (CI), while the summarized odds ratios/ differences of mean from several studies are depicted as rhombi spanning the 95% CI. For estimation

of heterogeneity (fixed effect model), the program calculates Chi^2 (with p value and degrees of freedom df) and I^2 values. Due to the low number of studies per intervention and/or outcome measure, the power of Chi^2 is however limited. Chi^2 with p value and I^2 are given in the figures for all studies testing the same treatment, as well as for a group of treatments testing the same outcome effect. Overall effect is estimated by the RevMan5 program with a Z-test, whose result with its p value is given in the figures for each intervention, as well as for groups of interventions for the same outcome measure. To standardize the Results section, we described individual results by comparing either odds ratio or mean difference, depending on outcome measures (dichotomous vs. continuous, respectively). Due to the limited number of available studies, heterogeneity and overall effect measures have to be considered with caution.

Results

In total, we screened 187 trials that examined drug interventions for RDs in rheumatology. 50 RCTs met the inclusion criteria for this systematic review (Fig. 1). Study characteristics are shown in the Additional file 1: S1.

The number of participants varied across studies (22 to 576 participants). The previously defined literature key

words indeed identified high-quality trials and excluded small case reports. The paucity of data from high quality studies on RD in rheumatology became evident during this evaluation process. Because of the small number of studies and their inhomogeneity, meta-analysis was possible for only 26 studies dealing with six diseases: Hunter syndrome, Behçet's syndrome, giant cell arteritis, ANCA-associated vasculitis, reactive arthritis and systemic sclerosis.

Hunter syndrome

Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) is a genetic disorder caused by a deficiency of iduronate 2-sulfatase. This defect results in excessive storage of heparan and dermatan in lysosomes [11]. In total we included two trials in our quantitative synthesis.

We analyzed data from two RCTs with a total of 85 participants [12, 13] (Fig. 4). Risk of bias for these studies is presented in Fig. 3. Both studies compared idursulfase as an enzyme replacement to a placebo and yielded similar results. The primary outcome parameters were the change in the six-minute-walking-test (6MWT) (Fig. 4a), the percent change of forced vital capacity (Fig. 4b), and the change in urinary glycosaminoglycan (GAG) excretion (Fig. 4c). When looking

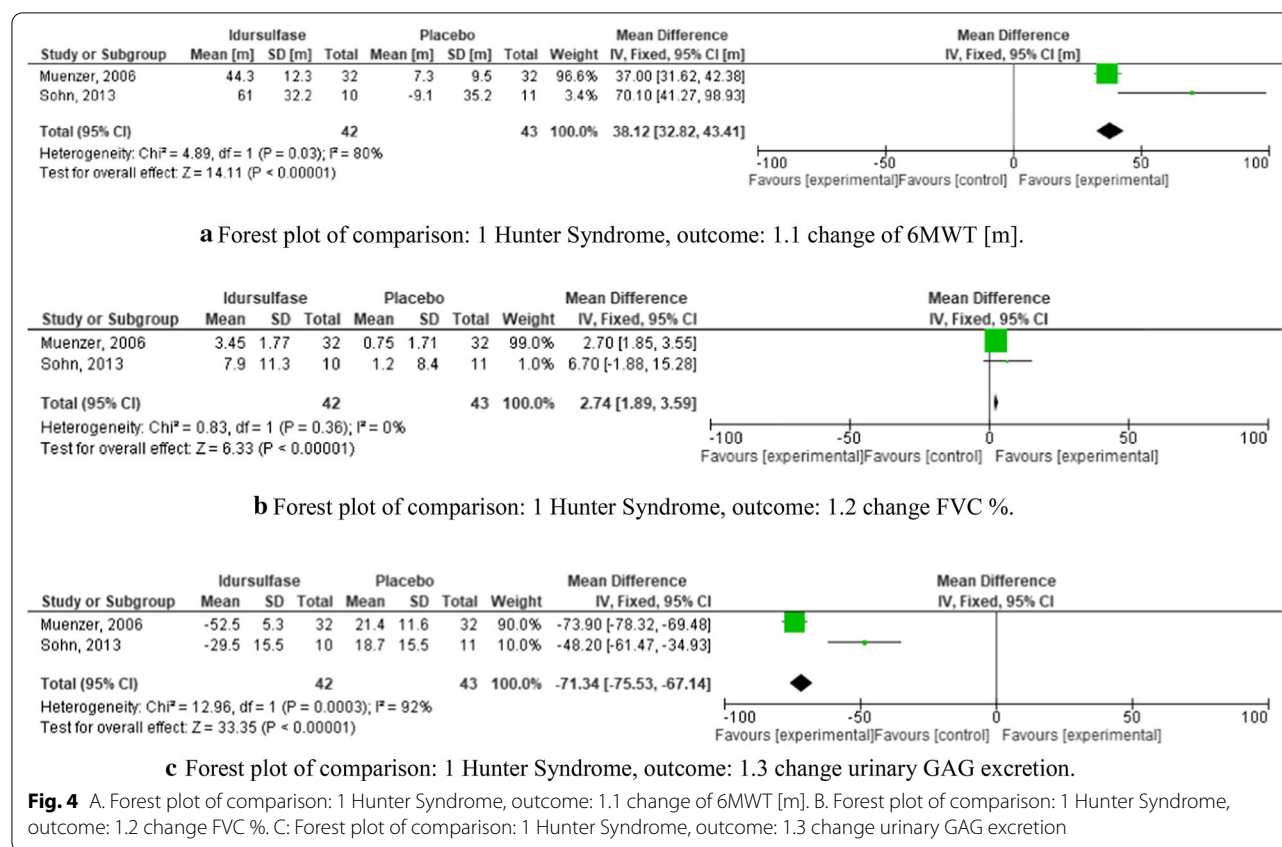


Fig. 4 A. Forest plot of comparison: 1 Hunter Syndrome, outcome: 1.1 change of 6MWT [m]. B. Forest plot of comparison: 1 Hunter Syndrome, outcome: 1.2 change FVC %. C. Forest plot of comparison: 1 Hunter Syndrome, outcome: 1.3 change urinary GAG excretion

at the change in the 6MWT, the authors detected a combined mean difference of 38.12 (CI 32.82–43.41) in favor of the enzyme replacement therapy (Fig. 4a). The other two outcome parameters also showed a significant benefit of idursulfase. (Fig. 4b,c).

Taken together, there is solid evidence for idursulfase as a treatment for Hunter syndrome with an overall good safety profile. Most adverse events were mild, such as mild respiratory infections, headache, or urticaria and skin rash, which could be controlled easily.

Behçet's syndrome

Behçet's syndrome is a systemic vasculitis, which may affect almost every vascularized area of the body. There is a close correlation between the geographical distribution of HLA-B51 and its prevalence [14], but the etiology is unknown. In total we included ten trials in our quantitative synthesis.

We analyzed data from five RCTs for Behçet's syndrome, which tested four interventions: the novel Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor apremilast (two studies), corticosteroids, interferon- α (IF- α), and colchicine [8, 15–18]. Risk of bias for these studies is presented in Fig. 3. We compared three outcome parameters, which were the number of total remissions (sustained absence of any lesions during treatment) (Fig. 5a), partial remissions (when total remission was not achieved) (Fig. 5b), and the number of oral ulcerations (Fig. 5c). Only apremilast and IF- α were analyzed for total or partial remission (Fig. 5a,B). With regard to total remission, both compounds were effective. The combined odds ratio of the two trials investigating apremilast with regard to complete remission was 6.90 (CI 3.66–13.02) and slightly higher and with a narrower CI compared to the odds ratio of IF- α with 5.00 (CI 0.23–110.4). The odds ratios for the outcome of partial remission were even higher in both studies (Fig. 5B). With regard to oral ulcerations, three of the five studies were analyzed, which tested apremilast, corticosteroids, and colchicine. None of those regimens were significantly superior to the placebo (mean difference –0.48, CI –0.87 to –0.09) with regard to oral ulcerations (Fig. 5c).

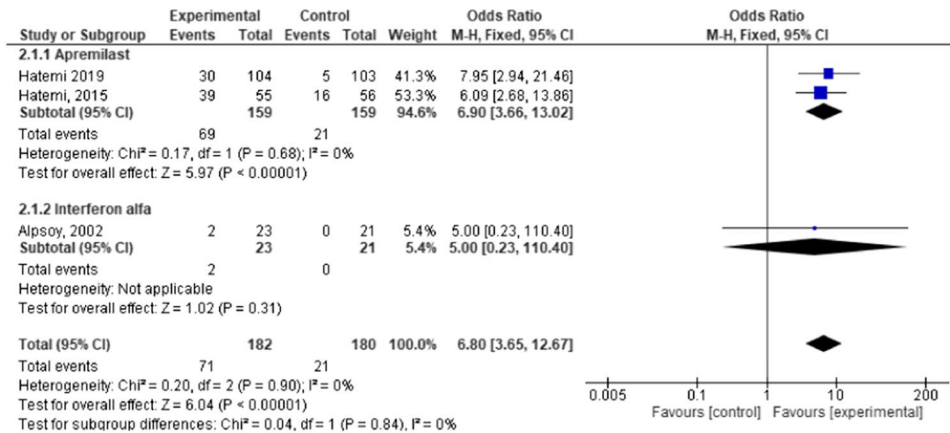
In summary, apremilast and IF- α showed promising results with regard to total and partial remission, but not with regard to oral ulcerations. The most frequent adverse events of apremilast were diarrhea, nausea, and headache. Common adverse events of IF- α as reported by Alpay et al. were mild flu like symptoms [15]. Concerning corticosteroids and colchicine the authors reported similar adverse events in the treatment and controlled groups and attested an overall good safety profile [16, 17].

Giant cell arteritis

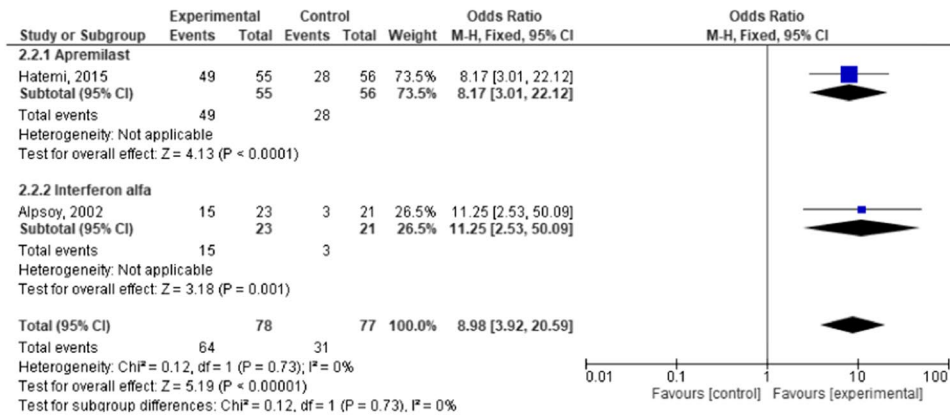
Giant cell arteritis (GCA) is a vasculitis of large-sized and medium-sized vessels, frequently causing critical ischemia. The disease may also affect the ocular nerve, often leading to irreversible loss of vision [19]. In total we included six trials in our quantitative synthesis and could include all of them in our meta-analysis.

For our study we identified six RCTs for GCA. Risk of bias for these studies is presented in Fig. 3. Outcome parameters were relapse-free remission (Fig. 6a) and the steroid-sparing effect as determined by cumulative corticosteroid dose (Fig. 6b). These RCTs examined five different regimens including infliximab, methotrexate (MTX, two studies), adalimumab, tocilizumab, and high dose corticosteroids [7, 20–24]. All six studies analyzed the outcome parameter relapse-free remission (Fig. 6A). Two of them (Jover et al. [23] and Hoffman et al. [20]) compared MTX combined with glucocorticoids against glucocorticoids and placebo, and showed no difference for relapse-free remission after 12 months. Figure 6a shows that the results of Jover et al. [23] were more promising in terms of the odds ratio (OR 6.52, CI 1.43–28.67), but due to the smaller sample size had less of an impact in the overall odds ratio of both studies of only 3.19 (CI 1.51–6.74). The most recent RCT (Stone et al. [7]) included the largest number of patients ($n = 150$) and examined tocilizumab versus glucocorticoid alone in GCA. 56 out of 100 patients treated with tocilizumab reached the primary outcome parameter of relapse-free remission as compared to only 7 patients out of 50 in the glucocorticoid group with an odds ratio of 7.82 (CI 3.21–19.06) (Fig. 6a). One study tested high dose steroids with regard to effect on relapse-free remission [24] with a positive outcome (OR 13.75, CI 2.05–92.04). In contrast, the remaining two studies, which tested treatment with infliximab and adalimumab, did not yield statistically significant results with regard to relapse-free remission [20, 22]. In summary, our analysis showed a combined odds ratio of 3.13 (CI 2.05–4.76) of treatments with regard to relapse free remission of GCA.

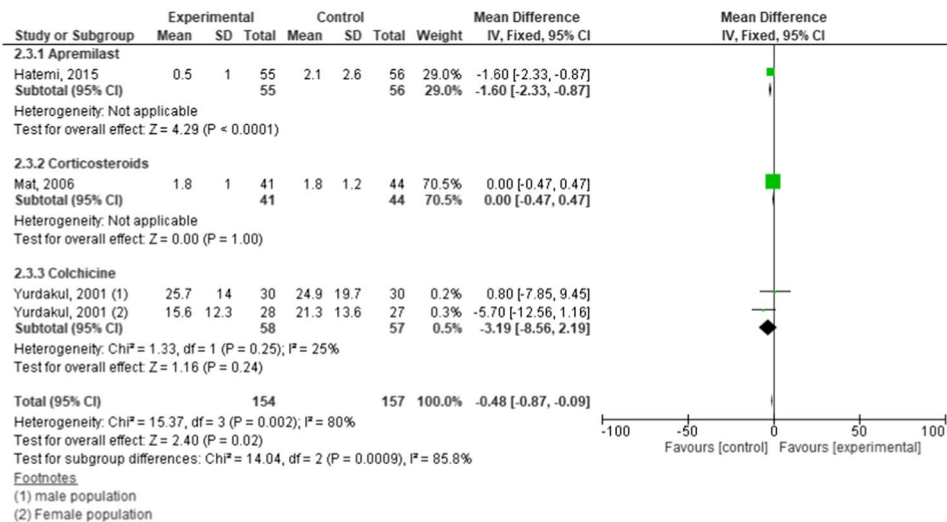
Three of the six studies analyzed the regimen also with regard to their steroid-sparing effects (Fig. 6b). The two studies investigating MTX (Hoffmann et al. 2002, Jover et al. [20, 23] showed no benefit for this outcome. The third study analyzed the effect of infliximab on the effect of steroid dose (Hoffmann et al. [20]). It demonstrated that patients with GCA treated with infliximab received numerically higher steroid doses than patients treated with glucocorticoid alone (mean difference of 104.54, corresponding to mean doses of 3154.1 mg vs. 3049.56 mg), but with a very wide CI of –415.91–624.99 (Fig. 6b). Accordingly, the p value for the overall effect of



a Forest plot of comparison: 2 Behcet's disease, outcome: 2.1 complete remission.

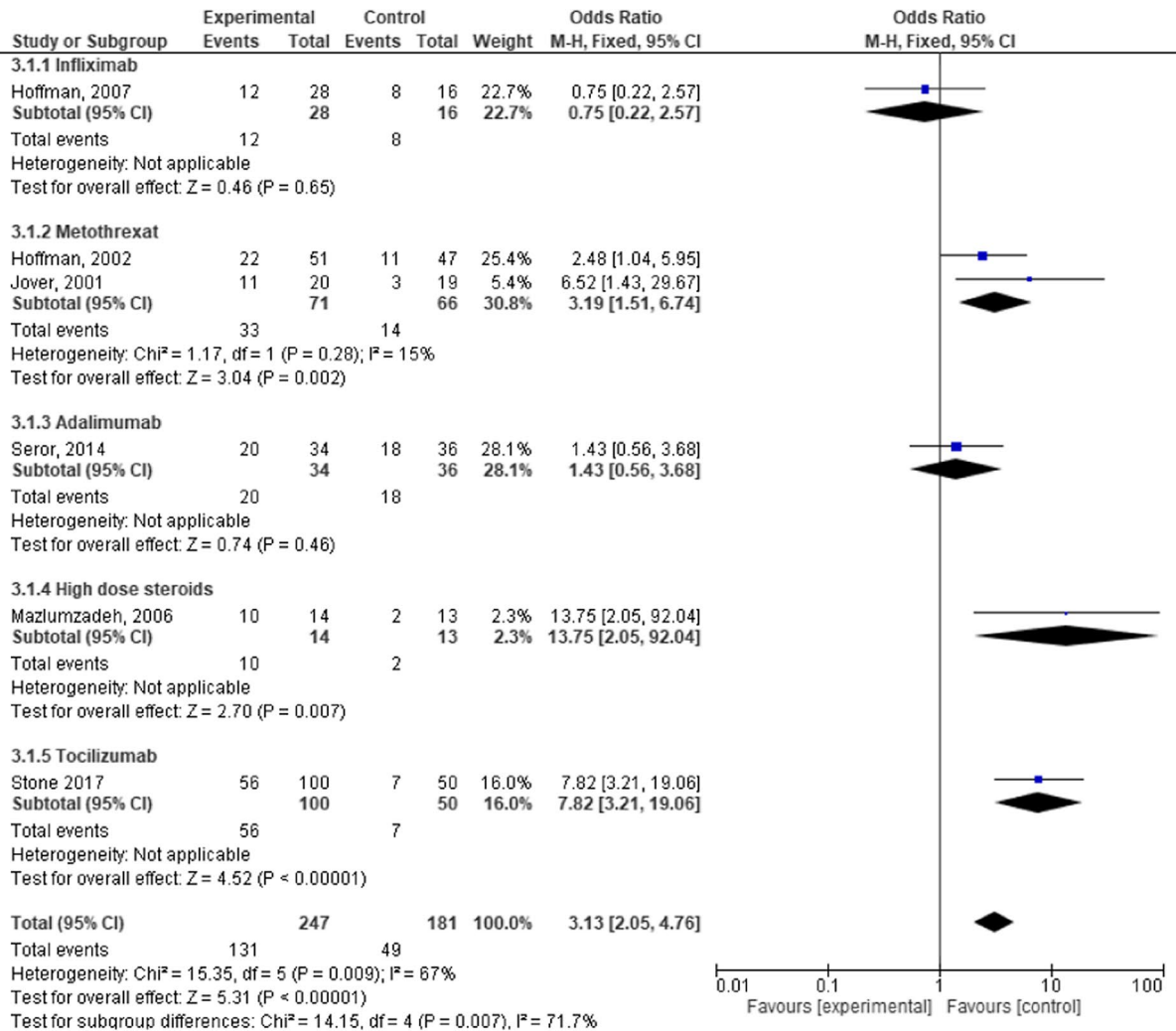


b Forest plot of comparison: 2 Behcet's disease, outcome: 2.2 partial remission.

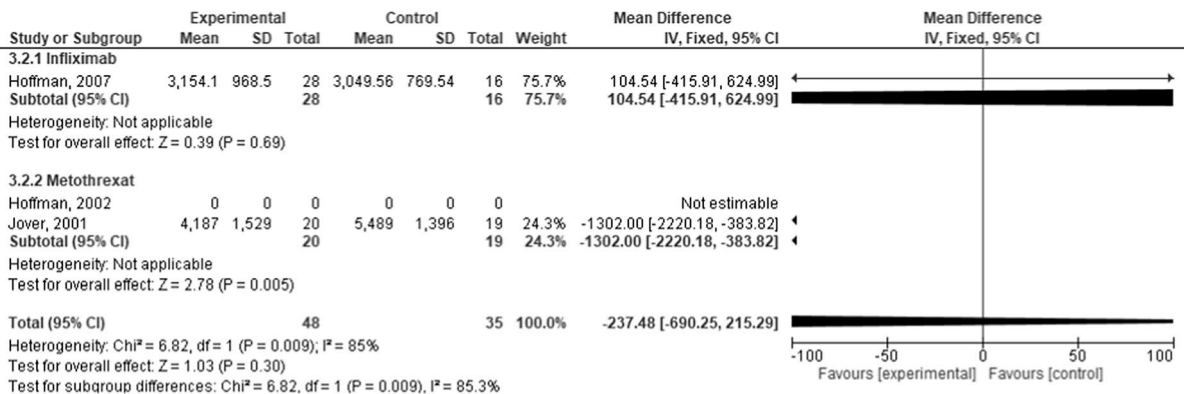


c Forest plot of comparison: 2 Behcet's disease, outcome: 2.3 number of oral ulcerations.

Fig.5 a Forest plot of comparison: 2 Behcet's disease, outcome: 2.1 complete remission. **b** Forest plot of comparison: 2 Behcet's disease, outcome: 2.2 partial remission. **c** Forest plot of comparison: 2 Behcet's disease, outcome: 2.3 number of oral ulcerations



a Forest plot of comparison: 3 Giant cell Arteritis, outcome: 3.1 Patients in relapse free remission.



b Forest plot of comparison: 3 Giant cell arteritis, outcome: 3.2 cumulative corticosteroid dose.

Fig. 6 **a** Forest plot of comparison: 3 Giant cell Arteritis, outcome: 3.1 Patients in relapse free remission. **b** Forest plot of comparison: 3 Giant cell arteritis, outcome: 3.2 cumulative corticosteroid dose

infliximab is far beyond the significance threshold, with $p=0.69$.

Overall, only tocilizumab shows some promise as a treatment for GCA, with the measured outcome parameter being relapse-free remission. The overall safety profile for the five tested agents was promising. Seror et al. [22] reported in their trial testing Adalimumab that “serious adverse events occurred in five (14.7%) patients on adalimumab and 17 (47.2%) on placebo” [22]. With regard to tocilizumab, the patients receiving the treatment reported less severe events than patients in the placebo group [7].

ANCA-associated vasculitis

ANCA-associated vasculitides (AAV) are a group of vasculitides comprising microscopic polyangiitis (MPA), granulomatosis with polyangiitis (GPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). According to the revised Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides, AAV is defined as a necrotizing vasculitis with few or no immune deposits, predominantly affecting small blood vessels, with the presence of ANCA-autoantibodies [25]. In total we included six trials in our quantitative synthesis.

We identified and included four trials for meta-analysis. Risk of bias for these studies is presented in Fig. 3.

Except for one study (Wechsler et al. [26]), which focused only on EGPA, the other studies included patients with GPA and MPA. All four RCTs analyzed remission defined as reduced disease activity measured by Birmingham Vasculitis Activity Score (Fig. 7). Of those four, two non-inferiority RCTs examined rituximab (RTX) versus cyclophosphamide (CYC) [27, 28], and a third one examined RTX versus azathioprine combined with CYC [29]. In comparison to both CYC and azathioprine, RTX was similarly effective, with a combined odds ratio of RTX versus CYC of 1.42 (CI 0.83–2.43), and versus azathioprine of 1.34 (CI 0.75–2.40). RTX was slightly better tolerated in comparison to CYC. The fourth RCT examined mepolizumab (a novel anti-interleukin-5 monoclonal antibody) + stable dose of glucocorticoids, against glucocorticoids + placebo [26]. 22 out of 68 patients (32%) in the mepolizumab group achieved complete remission as compared to 2 out of 68 patients (3%) in the placebo group (odds ratio 15.78 [CI 3.54–70.43]).

Taken together, RTX was equally effective as both CYC and azathioprine, while mepolizumab in addition to glucocorticoids improved the efficacy of the latter alone.

In terms of safety, RTX seems to be as tolerable as other common agents such as the tested CYC and azathioprine. Specks et al. [29] reported that concerning total adverse events, serious adverse events, or non-disease-related

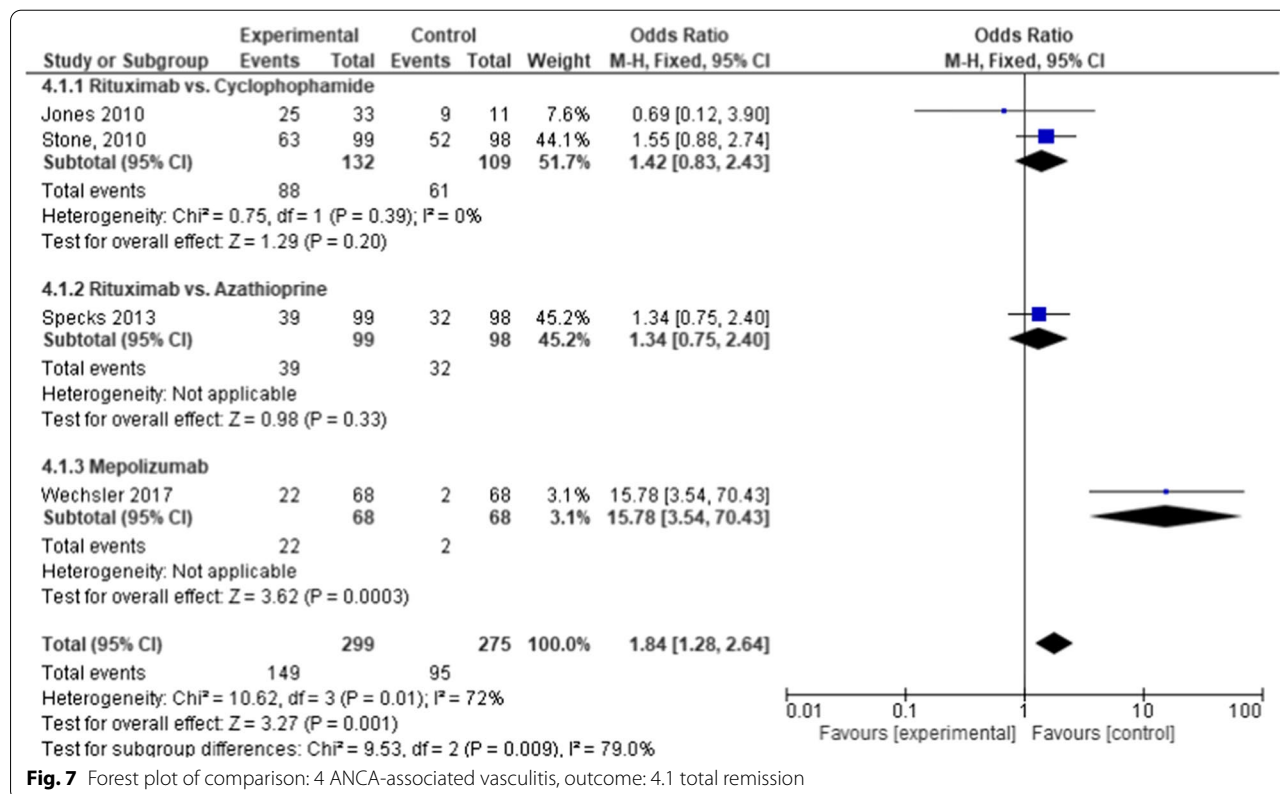


Fig. 7 Forest plot of comparison: 4 ANCA-associated vasculitis, outcome: 4.1 total remission

adverse events the different treatment groups (RTX vs. azathioprine + CYC). Jones et al. [27] stated: “Severe adverse events occurred in 14 patients in the rituximab group (42%) and 4 patients in the control group (36%) ($P=0.77$).” In another study comparing RTX to CYC, Stone et al. [28] found no significant differences between the treatment groups with respect to rates of adverse events.

Reactive arthritis

Reactive arthritis (ReA) is a spondyloarthropathic disorder characterized by inflammation of the sacroiliac and facet joints occurring after gastrointestinal or genitourinary infections [30]. ReA is caused by a variety of arthritogenic bacteria and is usually non-erosive. In total we included four trials in our quantitative synthesis of which one could not be included in our meta-analysis because of incomparable outcome measures.

Three RCTs were analyzed, which tested doxycycline, sulfasalazine, and a mixture of rifampicin and azithromycin [31–33]. Risk of bias for these studies is presented in Fig. 3. Two of them (doxycycline and sulfasalazine, respectively) analyzed three outcome parameters: swollen joint count (Fig. 8a), CRP changes (Fig. 8b), and disease activity determined by patient global assessment (Fig. 8c). They did not show effects regarding CRP change and swollen joint count (Fig. 8a,b). The third RCT (Carter et al., 2010 [33]) analyzed a mixture of rifampicin and azithromycin, and only with regard to disease activity, which was also analyzed by the other two RCTs (Fig. 8c). Patient global assessment as an outcome treatment response parameter was significant only for the latter study [33] testing the rifampin/azithromycin mixture. The overall odds ratio of all three studies with regard to disease activity was 2.68 (CI 1.48–4.85).

In summary, rifampicin and azithromycin in combination showed some promise for the treatment of ReA. The safety profile of these agents were good and comparable to the usual adverse events for antibiotics. The most common adverse events were gastrointestinal symptoms [33].

Systemic sclerosis

Systemic sclerosis (SSc) is a complex connective tissue disease of yet unknown etiology with skin and multiorgan involvement. This potentially devastating disease is associated with Raynaud’s phenomenon (RP), digital ulceration and, frequently, pulmonary involvement [34]. In total we included 13 trials in our quantitative synthesis.

We identified six RCTs to include in our meta-analysis which analyzed iloprost [35, 36], bosentan [37], tadalafil [38], sildenafil [39], CYC [40], relaxin [41], and nintedanib [42], each versus placebo. Risk of bias for these studies is presented in Fig. 3. Three major outcome

parameters were analyzed: pulmonary diffusing capacity (DLCO, Fig. 9a), RP (Fig. 9b–d), and skin induration as determined by the modified Rodnan-Skin-Score (mRSS, Fig. 9e).

Two studies with respect to DLCO as primary outcome parameter found that iloprost appeared to be more effective than bosentan (odds ratio 9.00 (CI 1.32–61.14) compared to 0.59 (CI 0.21–1.68)). However, the bosentan trial included a higher number of patients (152 vs. 30), and this resulted in a combined odds ratio of only 1.14 (CI 0.49–2.65).

Four trials analyzed the frequency (Fig. 9b), duration (Fig. 9c), and severity of RP (Fig. 9d)—two testing iloprost, one testing tadalafil, and one sildenafil, each versus placebo. Surprisingly, the results did not show a significant improvement in any of the three outcome parameters.

Three RCTs examined the effect on skin involvement after treatment with CYC, nintedanib, or relaxin against placebo, respectively [40–42] (Fig. 9e). Patients receiving relaxin and nintedanib had only a minimal change in mRSS compared to the placebo groups (−3.6 (CI −5.83 to −1.37) and −0.21 (CI −0.25 to −0.17), respectively). The CYC trial showed a slightly higher change in mRSS, with a mean difference between the groups of −3.6 (CI −5.83 to −1.37). These values resulted in a low combined mean difference in terms of change in mRSS of the three studies of −0.22 (CI −0.26 to −0.17) (Fig. 9e).

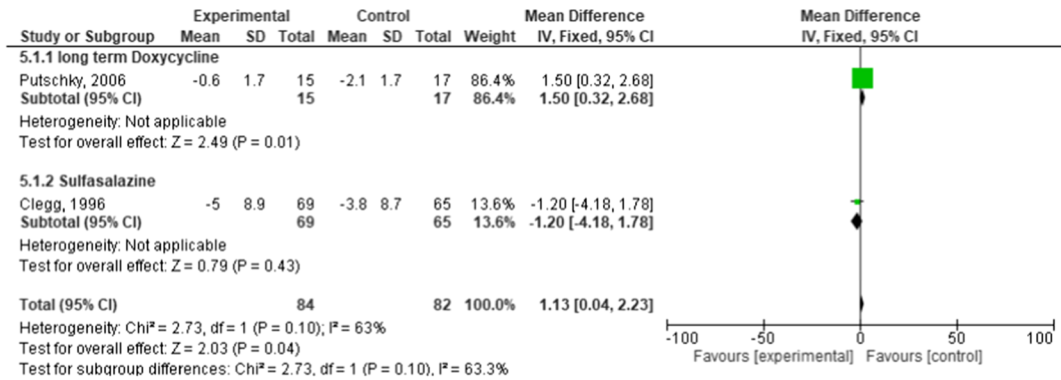
To sum it up, there is only weak evidence for some of the tested interventions for systemic sclerosis, and only for certain outcome measures. RP was not positively affected in any of the RCTs analyzed.

For nintedanib, the most frequently reported adverse event was diarrhea which occurred in circa 75% of patients [42]. In the study evaluating relaxin it was shown that both doses tested were associated with an increase in creatinine clearance [41]. Schiopu et al. [38] reported no serious adverse events in the tadalafil and the placebo group. The most common adverse event for tadalafil and sildenafil was headache [38, 39].

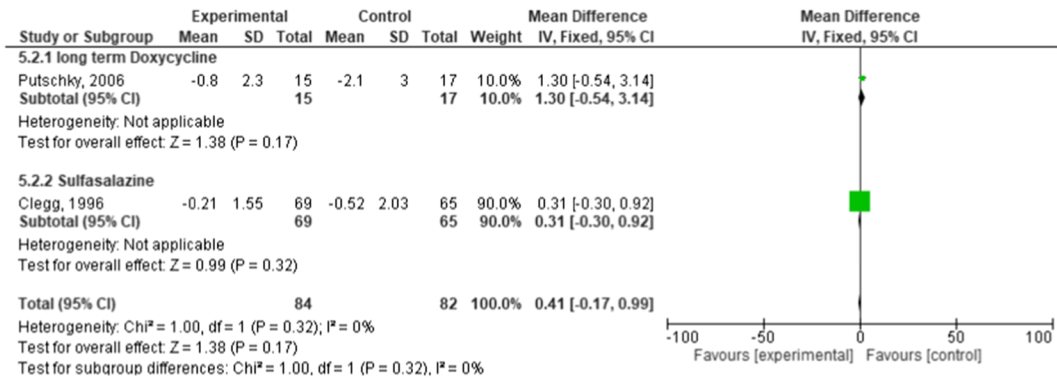
Discussion

In this systematic review, we analyzed the evidence for interventional trials in RDs in rheumatology. Only a limited number of studies were identified. 50 trials fulfilled the inclusion criteria and were included in this systematic review (Fig. 1). Patient numbers and outcome measures varied across studies. Our study thus showed a broad heterogeneity of evidence for therapeutic regimens for the six diseases we were able to analyze.

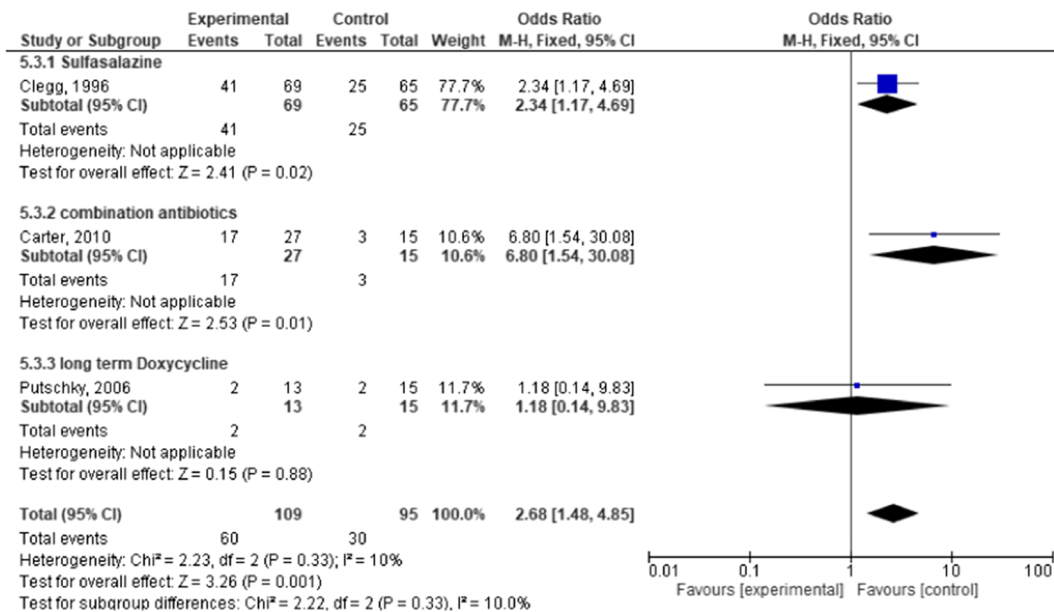
Two RCTs which analyzed idursulfase against placebo [12, 13] in patients with Hunter syndrome demonstrated a significant result in all study outcome parameters. The



a Forest plot of comparison: 5 reactive arthritis, outcome: 5.1 swollen joint count.

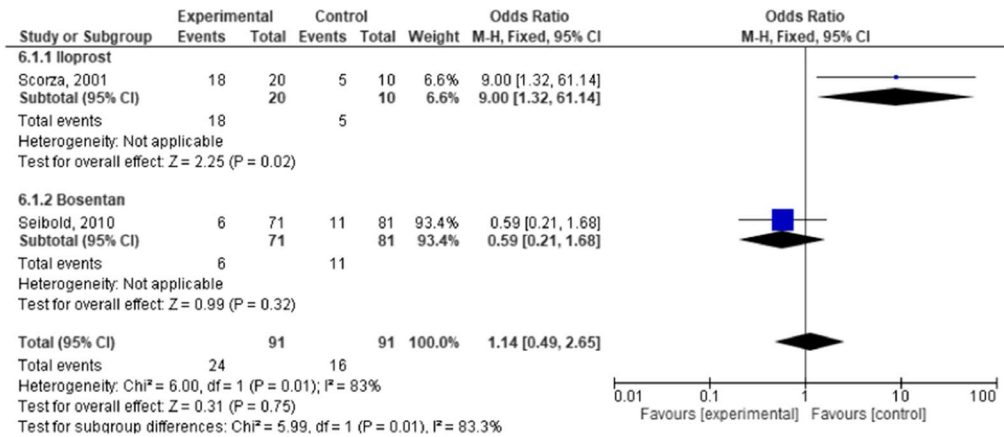


b Forest plot of comparison: 5 reactive arthritis, outcome: 5.2 CRP change from baseline.

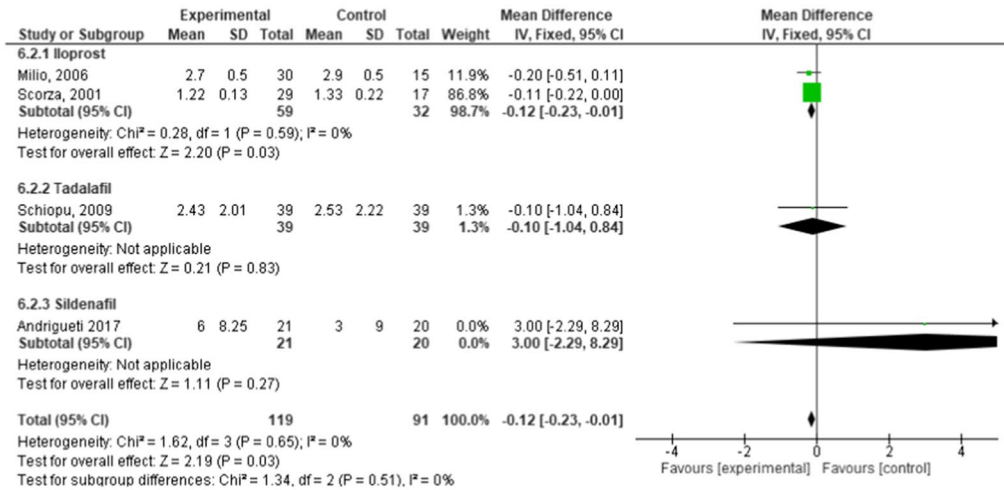


c Forest plot of comparison: 5 reactive arthritis, outcome: 5.3 Treatment response (patient global assessment).

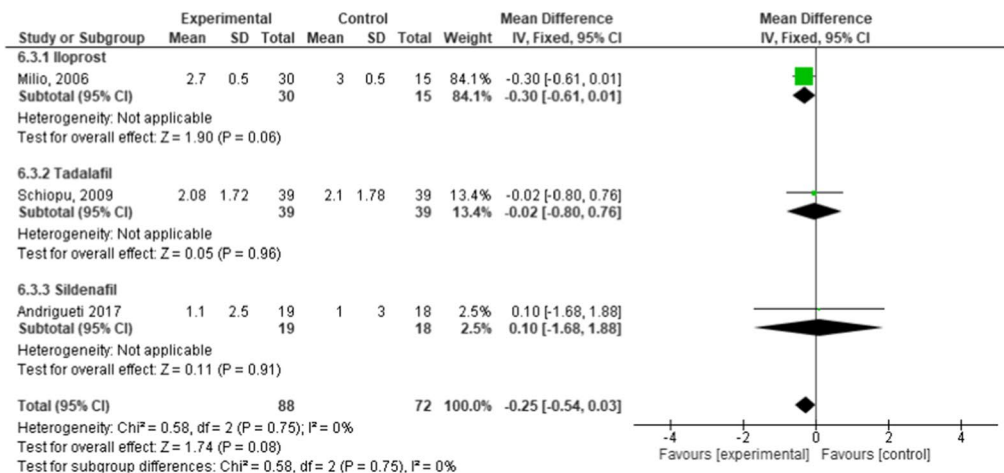
Fig. 8 a Forest plot of comparison: 5 reactive arthritis, outcome: 5.1 swollen joint count. b. Forest plot of comparison: 5 reactive arthritis, outcome: 5.2 CRP change from baseline. c. Forest plot of comparison: 5 reactive arthritis, outcome: 5.3 Treatment response (patient global assessment)



a Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.1 Patients with improved DLCO.

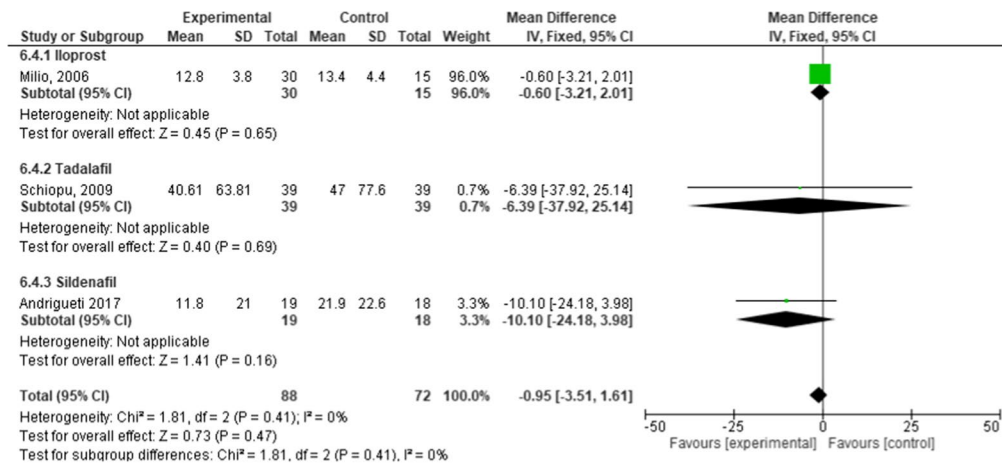


b Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.2 Severity of Raynaud's attack VAS.

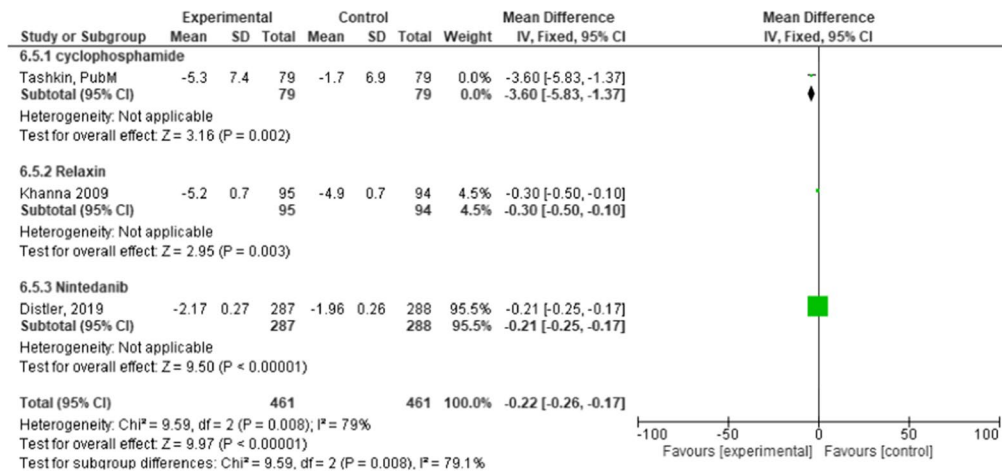


c Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.3 daily frequency of Raynaud's attacks.

Fig. 9 **a** Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.1 Patients with improved DLCO. **b** Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.2 Severity of Raynaud's attack VAS. **c** Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.3 daily frequency of Raynaud's attacks. **d** Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.4 Duration of Raynaud's attacks. **e** Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.5 change mRSS



d Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.4 Duration of Raynaud's attacks.



e Forest plot of comparison: 6 systemic sclerosis, outcome: 6.5 change mRSS.

Fig. 9 continued

inclusion criteria were stringent with a homogeneous patient population, and an acceptable total patient number ($n = 85$) (Fig. 4).

Of four tested regimens in Behçet's disease [8, 15–18], two studies with apremilast [8, 18] and one with IF- α [15] were superior to placebo when looking at total or partial remission, with similar odds ratios (Fig. 5a, b). Of these two regimens, the apremilast studies of Hatemi et al. [8, 18] included more patients, and had a narrower CI and superior p value compared to the IF- α study (< 0.0001 vs. 0.31) with respect to complete remission. However, apremilast did not show a significant reduction of oral ulcerations, nor did any other regimen (Fig. 5c).

For giant cell arteritis, only Tocilizumab [7] showed a high degree of evidence with regard to relapse free remission (Fig. 6a). Other pharmacotherapies were less convincing.

In AAV, the results demonstrated a non-inferiority of RTX as compared to azathioprine and CYC [27–29]. Mepolizumab versus placebo [26] showed a significant increase in complete remission as primary outcome (Fig. 7).

None of the trials for reactive arthritis yielded favorable results in terms of change of CRP and swollen joint count [31–33], and only one study dates back less than 15 years (Fig. 8a,b). Nonetheless, comparing the patient's global assessment, sulfasalazine [31] and a combination of rifampin and azithromycin [33] showed a significant effect (Fig. 8c).

Trials for Systemic Sclerosis focused on severe symptoms such as Raynaud's phenomenon (Fig. 9b–d), pulmonary (Fig. 9a), and skin involvement (Fig. 9e). Iloprost [35] and bosentan [37] as compared to placebo resulted in significant improvement with regard to DLCO after

treatment; however, the iloprost trial included only 30 patients (Fig. 9a). Thus, a higher number of patients would be necessary to confirm these results. A high-quality trial with nintedanib focused on the annual rate of decline in FVC (outcome was not improved upon treatment [42]), and not the DLCO, so it could not be included in the meta-analysis together with iloprost and bosentan. In addition, effects of iloprost, tadalafil and sildenafil on RP were limited. Improvement of skin involvement was only significant with CYC but not relaxin or nintedanib (Fig. 9e).

As outlined in the "Methods" section, we encountered problems with a more specific search strategy following the usual recommendations for systematic reviews, as we did not retrieve all relevant studies in this first attempt. In our view, it is therefore worth discussing whether the commonly recommended and used search strategy for systematic reviews actually applies to rare diseases. We therefore decided unanimously to slightly change our first strategy to find all relevant studies and exclude irrelevant studies later in the process according to our criteria (as outlined in the "Methods" section; search strategies can be found in Additional file 1: S2). The resulting promising RCTs are listed in Additional file 1: S3. However, not all of them could be included in the meta-analysis because of heterogeneities of outcome parameters.

In addition to the data represented in the meta-analysis, some high-quality individual studies demonstrated promising results. For example, for the periodic fever syndrome cryopyrine associated periodic syndrome (CAPS) we identified two studies which tested different interleukin-1 inhibitors (canakinumab and rilonacept), which showed a significant effect on disease activity [43, 44], but were not compatible with respect to outcome measures.

A number of studies had to be excluded because they had not enough participants. For example, we identified several relevant trials for another periodic fever syndrome, familial mediterranean fever (FMF). However, according to our criteria we could not include them because of the small number of patients. Similarly, exclusion because of too small participant numbers, as well as the exclusion of case series or case studies, had to be applied to a number of identified studies. Most likely this is due to the extreme rareness of some of the diseases of interest. For example, Muckle-Wells-Syndrome (ORPHA:575), which is characterized by chronic urticaria, arthritis, and fever, has an estimated prevalence of 1–10 cases per million [45].

Another high-quality RCT that could not be included in our meta-analysis due to incomparable outcome assessment is the RAPIDS-2 trial [46]. This study showed a significant reduction of digital ulcers after

treatment with bosentan in patients with systemic sclerosis. Bosentan was subsequently licensed for this condition. In our systemic review of the literature we also found a study testing anakinra in Adult Onset Still's Disease [47] which is a therapeutic alternative recently approved by the European Medicines Agency (EMA).

In contrast, many other studies such as high-dose immunoglobulins in sporadic inclusion body myositis [48] did not show a significant effect.

As mentioned above, heterogeneity of outcome measures limited our analysis and allowed only 26 out of 49 studies to be included. While sometimes a number of studies of the same disease were identified, for example systemic sclerosis, they often focused on specific symptoms, such as skin involvement, Raynaud's phenomenon, digital ulcers, or pulmonary diffusing capacity, and the incomparability of outcome measures prevented inclusion in the meta-analysis. For example, two studies analyzing Raynaud's phenomenon and interstitial lung disease could not be included here, because they tested different manifestations of the same disease. This made it difficult to compare the efficacy of interventions, which is especially regrettable in case of rare diseases with limited numbers of available candidates to participate in a study. Per definition, patient numbers in RDs are small, which hampers the design of high-quality RCTs.

In a previous systematic review concerning the issue of evidence-based clinical practice for rare diseases, Rath et al. [49] concluded that, as far as rare diseases are concerned, clinical data should be collected in databases and registries and more appropriate study designs adapted to small study populations should be selected. Especially in terms of (international) databases and transfer of knowledge, the situation has improved over the years, for example because of the European reference networks (ERN). In addition to these networks, other organizations supported this development such as the European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) who built a multicenter online database. Nonetheless further efforts are needed.

One strategy to overcome the difficulty of the scarcity of patients has been employed by Stone et al. [28], who have pooled different but related diseases such as GPA and MPA. This resulted in a greatly elevated number of 197 study patients with AAV patients. On the other hand, this leads to less consistent groups of participants compared to studies which focused only on one defined disease, like Wechsler et al. [26] who only included patients with EGPA. The limitations caused by low patient numbers were particularly obvious for ultra-rare diseases, none of which could be included in our analysis since there were no RCTs meeting the criteria, as case studies

and trials with less than 10 participants per arm were excluded.

Lastly, limitations might have arisen from the fact that our literature research concentrated on four major databases, but we still estimate that it most likely covered a majority of data available.

Conclusion

Patients with RDs are rare by definition and often do not show the entire spectrum of symptoms, which frequently results in a long time until diagnosis. Concerning our objectives to identify RCTs dealing with RDs in rheumatology, evaluate study quality on the basis of risk of bias, and elucidate the findings from pharmacotherapeutic RCTs, we can summarize that there are several randomized controlled trials, even with high quality in terms of risk of bias. Most of the trials included in our meta-analysis demonstrated an improvement when tested against placebo or other standard therapies with an overall satisfactory safety. Since many RDs in rheumatology lack randomized controlled trials and treatment guidelines, therapeutic strategies are often based only on case studies or clinical experience, further contributing to the disadvantages of patients with RDs. This problem is further exacerbated by a lack of standardized outcome measures in the design of the studies. Our meta-analysis may help to shed light on these issues in this field of medicine. It may also encourage physicians to more often consider a RD as a differential diagnosis with a limited set of therapeutic options. At the same time, more RCTs are urgently needed to cover this great unmet need.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01576-5>.

Additional file 1. Applied search strategy for each database.

Abbreviations

AAV: ANCA-associated vasculitis; CAPS: Cryopyrin associated periodic syndrome; CI: Confidence interval; CRP: C-reactive protein; CYC: Cyclophosphamide; DLCO: Diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide; DMARD: Disease modifying antirheumatic drug; GAG: Glycosaminoglycan; GCA: Giant cell arteritis; GPA: Granulomatosis with polyangiitis; ERN: European reference network; EUSTAR: European scleroderma trials and research group; EULAR: European league against rheumatism; EGPA: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EMA: European medicines agency; FVC: Functional vital capacity; mRSS: Modified Rodnan Skin Score; MPA: Microscopic polyangiitis; MTX: Methotrexate; RCT: Randomized controlled trial; ReA: Reactive arthritis; RD: Rare disease; RP: Raynaud's phenomenon; SSC: Systemic sclerosis.

Acknowledgements

We would like to thank all participants in the studies we analyzed.

Authors' contributions

Conceptualization: TTA, RC, MM, MFS; Validation: TTA, JL, DK, RC, MM, MFS; Formal analysis: TTA, JL; Investigation: TTA, JL, DK; Data Curation: TTA, JL, DK,

RC, MM, MFS; Writing – original draft preparation: TTA; Writing – review and editing: TTA, JS, RC, MM, MFS; Visualization: TTA, JS; Supervision: RC, MM, MFS; Project administration: JS, MM. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

All data discussed are included with the published article and the supplementary table.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Author details

¹ Center for Rare Diseases Bonn, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany.

² Children's University Hospital of Bonn, Bonn, Germany. ³ Radiological Department, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany. ⁴ Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Bonn, Bonn, Germany.

⁵ Department of Rheumatology, Hospital Centre Biel-Bienne, Biel, Switzerland.

Received: 19 May 2020 Accepted: 6 October 2020

Published online: 31 October 2020

References

- Leyens J, Stieber C, Bender TTA, Mücke M, Seidel MF. FRI0495 the combined prevalence of rare diseases in rheumatology demonstrates a sum more than double to that of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:618–618.
- Anonymous. Rare diseases. In: *Gesundheitswesen - Eur. Comm.* (2016). https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_de. Accessed 28 Feb 2019
- Exarchou S, Lindström U, Asklung J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, Turesson C, Kristensen LE, Jacobsson LT. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther*. 2015. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0627-0>.
- Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2043–9.
- Zeidler H, Kuipers J, Köhler L. Chlamydia-induced arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:380–92.
- Viswanath V, Phiske MM, Gopalani VV. Systemic sclerosis: current concepts in pathogenesis and therapeutic aspects of dermatological manifestations. *Indian J Dermatol*. 2013;58:255–68.
- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317–28.
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*. 2015;372:1510–8.
- Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration (eds) (2008) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley-Blackwell, Chichester, England; Hoboken, NJ
- Deeks J, Higgins JPT. Statistical algorithms in Review Manager 5 (2010).
- Hopwood JJ, Bunge S, Morris CP, Wilson PJ, Steglich C, Beck M, Schwinger E, Gal A. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: Mutations in the iduronate-2-sulphatase gene. *Hum Mutat*. 1993;2:435–42.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006;8:465–73.
- Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko A-R, Kwon E-K, Han SJ, Jin D-K. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in

- patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:42.
14. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol*. 2017;92:452–64.
 15. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, Basaran E. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138:467–71.
 16. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006;45:348–52.
 17. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2686–92.
 18. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:1918–28.
 19. Patil P, Karia N, Jain S, Dasgupta B. Giant cell arteritis: a review. *Eye Brain*. 2013;5:23–33.
 20. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:621–30.
 21. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1309–18.
 22. Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2074–81.
 23. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:106–14.
 24. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3310–8.
 25. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2017. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0364-x>.
 26. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921–32.
 27. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211–20.
 28. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221–32.
 29. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–27.
 30. Ajene AN, Walker CLF, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of campylobacter, salmonella and shigella-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr*. 2013;31:299–307.
 31. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39:2021–7.
 32. Putschky N, Pott H, Kuipers J, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1521–4.
 33. Carter J, Espinoza L, Inman R, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1298–307.
 34. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2015. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00272>.
 35. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, Arpaia G, Sardina M, Origgi L, Vanoli M. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:503–8.
 36. Milio G, Corrado E, Genova C, Amato C, Raimondi F, Almasio PL, Novo S. Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006;45:999–1004.
 37. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2101–8.
 38. Schioppa E, Hsu V, Impens A, Rothman J, McCloskey D, Wilson J, Phillips K, Seibold J. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36:2264–8.
 39. Andriqueti FV, Ebbing PCC, Arismendi MI, Kayser C. Evaluation of the effect of sildenafil on the microvascular blood flow in patients with systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 106):151–8.
 40. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655–66.
 41. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1102–11.
 42. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518–28.
 43. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results from two sequential placebo-controlled studies - Hoffman - 2008 - *Arthritis & Rheumatology* - Wiley Online Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23687/full>. Accessed 20 Oct 2016
 44. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN. Use of Canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:2416–25.
 45. Tran T-A. Muckle–Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2017;9:123–9.
 46. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:32–8.
 47. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, 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.
 48. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schroder M, Muller-Felber W, Pongratz D. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2000;247:22–8.
 49. Rath A, Salamon V, Peixoto S, et al. A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are the perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? *Trials*. 2017;18:556.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Danksagung

Zuerst gilt mein Dank meinem Doktorvater Matthias Seidel, der mir nicht nur stets mit Rat und Tat zur Seite stand und dass trotz der zwischenzeitlich neu aufgetretenen räumlichen Distanz, sondern mir, der sich des Themas aus der Sicht der seltenen Erkrankungen näherte, auch mit seiner umfassenden Expertise auf dem Gebiet der (seltenen) rheumatologischen Erkrankungen immens weiterhelfen konnte. Er hat den Prozess von Anfang an unterstützend, aber auch kritisch, begleitet, wofür ich ihm ausgesprochen dankbar bin.

Weiterhin danke ich besonders Martin Mücke, der mich in der Rolle als Mitautor der Originalpublikation, ebenfalls von Anfang an mit hilfreichen Tipps und Fachwissen unterstützt hat. Des Weiteren gilt mein Dank den weiteren Mitautoren der Originalpublikation Rupert Conrad, Judith Leyens, Julia Sellin und Dmitrij Kravchenko, deren kritische Augen und aufmunternde Worte ich sehr schätze.

Zuletzt gilt mein herzlichster Dank meinen Eltern. Beide haben mich sowohl bei meinem schulischen, als auch bei meinem studentischen und wissenschaftlichen Werdegang vollkommen unterstützt. Sie haben mich nicht nur, um die abgedroschene, jedoch zutreffende Phrase zu bemühen, gefördert und gefordert, sondern mir auch in schwierigen Phasen beigestanden und mir die Freiheit gelassen meinen eigenen Weg zu gehen. Danke für alles Vergangene, Heutige und Zukünftige!