

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

DISSERTATION

Nutzen des Power Doppler-Ultraschalls
zur Vorhersage einer Re-Therapie mit Rituximab
bei Rheumatoider Arthritis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Britta Elena Reiche

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
1.1	Abstrakt (auf Deutsch).....	3
1.2	Abstract (in English)	3
1.3	Einleitung und Zielsetzung	4
1.4	Patienten und Methodik.....	6
1.5	Ergebnisse	9
1.6	Diskussion	15
1.7	Literaturverzeichnis	20
2	Eidesstattliche Versicherung	23
3	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	24
4	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	25
5	Lebenslauf	52
6	Komplette Publikationsliste	54
7	Danksagung	55

1 Zusammenfassung

1.1 Abstrakt (auf Deutsch)

Ziele. Ermittlung des Stellenwertes von Gray-Scale (GS) und Power Doppler (PD) Ultraschall (US) für den Nachweis entzündlicher/destruktiver Gelenkveränderungen und für die Vorhersage der Notwendigkeit einer Re-Therapie mit Rituximab (RTX) bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA).

Methodik. Bei 20 Patienten mit RA wurden GS und PDUS zur Evaluation von Synovitis und Erosionen an der klinisch dominanten Hand/dem klinisch dominanten Vorfuß vor und nach Therapie mit RTX durchgeführt; der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr. Die US Parameter wurden mit klinischen und labormedizinischen Parametern verglichen. Die Ergebnisse der Patientengruppen mit und ohne RTX Re-Therapie wurden gegenübergestellt.

Ergebnisse. Nach 6 und 12 Monaten wurden signifikante Abnahmen von klinischen und labormedizinischen Parametern beobachtet. US Synovitisscores reduzierten sich signifikant nach 6 und 12 Monaten (jeweils $p < 0,05$). Bezüglich der Patienten, welche eine Re-Therapie zwischen 6 und 9 Monaten nach Beginn der Therapie erhielten ($n = 9$), konnte noch eine moderate Therapieantwort vor der Re-Therapie nachgewiesen werden. In dieser Patientengruppe war die PD-aktive Synovitis der einzige Parameter, der bis zur 6-Monatsuntersuchung anstieg.

Schlussfolgerung. Das Therapieansprechen war anhand von klinischen und labormedizinischen Parametern als auch mittels US messbar. Da der PDUS imstande war, eine Krankheitsaktivität zu erkennen, bevor es zu einer Verschlechterung klinischer Symptome kam, ist dieser sehr hilfreich in der Evaluation der Krankheitsaktivität und beim Treffen frühzeitiger Therapieentscheidungen.

1.2 Abstract (in English)

Objective. To assess the value of gray-scale (GS) and power Doppler (PD) ultrasound (US) in detecting inflammatory/destructive changes and for prediction of necessity of re-therapy with rituximab (RTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA) over 1 year of followup.

Methods. GSUS and PDUS were performed to assess synovitis, tenosynovitis, and erosions on the clinically dominant hand and forefoot of 20 patients with RA before and after therapy with RTX. US parameters were compared with clinical (Disease Activity Score in 28 joints, tender/swollen joint counts, and patients' visual analog scale of disease activity) and laboratory parameters (C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate). Results were compared for patients with and without re-therapy with RTX.

Results. Significant decreases in clinical and laboratory parameters were observed after 6 and 12 months. US synovitis scores significantly decreased after 6 and 12 months ($P < 0.05$ for each). Regarding patients who received re-therapy between 6 and 9 months after the start of therapy ($n = 9$), a fair therapy response was still detectable before re-therapy. In these patients, PD-positive synovitis was the only parameter that increased up to the 6-month examination. All patients negative for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide ($n = 4$) were in the group of patients receiving a second course of treatment. Seropositive patients showed a better response to treatment with less need for re-therapy.

Conclusion. Response to therapy was measurable by clinical and laboratory parameters as well as by US. Since PDUS was able to detect the onset of disease activity before worsening of clinical symptoms occurred, PDUS is most helpful in evaluating disease activity and making earlier therapy decisions.

1.3 Einleitung und Zielsetzung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche Systemerkrankung, die durch eine persistierende Synovitis charakterisiert ist, welche typischerweise symmetrisch an den Gelenken, insbesondere an den kleinen Finger- und Zehengelenken, auftritt. Der Verlauf der Erkrankung ist variabel und fluktuierend, jedoch meist fortschreitend. Ohne adäquate Therapie kann die Entzündung der Synovialis rasch zu einer ausgeprägten Knorpel- und Knochendestruktion bis hin zur Gelenkzerstörung führen. Um solch eine Krankheitsprogression zu verhindern, ist die Remission bzw. eine geringe Krankheitsaktivität das Therapieziel. Dies kann durch eine frühzeitige Diagnosestellung und den frühen Beginn einer Therapie mit hocheffektiven, krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) erreicht werden (1). Für Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf DMARDs stellen Biologika, wie zum Beispiel Tumornekrosefaktor α

(TNF α)-Inhibitoren, die nächste Stufe der Therapieeskalation dar. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige hocheffektive Therapie den destruierenden Gelenkprozess aufhalten und sogar eine Remission herbeiführen kann (2). Rituximab (RTX), ein monoklonaler anti-CD20-Antikörper, stellt eine etablierte Therapieoption im Falle eines Versagens von TNF α -Inhibitoren dar. Randomisierte kontrollierte Phase-II- und Phase-III-Studien haben die Wirksamkeit von RTX bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) und/oder auf eine anti-TNF α -Therapie bestätigt (3). Nach der Erstgabe von RTX wurde eine weitere Reduktion der Krankheitsaktivität für Patienten mit RA beschrieben, die eine Re-Therapie nach 6 Monaten erhielten (3). Zusätzlich konnte ein prädiktiver Wert für ein verbessertes Outcome für Patienten nachgewiesen werden, die positiv für Rheumafaktoren (RF) und/oder Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (ACPA) waren (3). Jedoch wurde bislang der optimale Zeitpunkt für eine Re-Therapie mit RTX nicht definiert, und in der alltäglichen Praxis wird eine Re-Therapie oftmals erst nach einem Wiederaufflammen der Erkrankung verabreicht. Deshalb bedarf es sensitiver Methoden, um frühzeitig Patienten zu identifizieren, die eine Re-Therapie benötigen.

Zur Evaluation der Krankheitsaktivität bei Patienten mit RA werden klinische Daten (Anamnese, klinische Befunde und der Krankheitsaktivitätsscore aus 28 Gelenken [DAS28]) als auch labormedizinische Parameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG] und C-reaktives Protein [CRP]) herangezogen. Röntgenaufnahmen dienen der Detektion erosiver Gelenkveränderungen, Entzündungsprozesse können im Röntgenbild jedoch nicht beurteilt werden. Muskuloskelettaler Ultraschall (US) ist hingegen in der Lage, entzündliche Weichteilveränderungen zu evaluieren. Er kann zudem Knochenveränderungen frühzeitiger als das konventionelle Röntgen nachweisen (4,5). Aus den genannten Gründen ist der US ein fester Bestandteil in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von rheumatischen Gelenkerkrankungen geworden, mit einer höheren Sensitivität als die klinische Untersuchung (5,6). Die Verwendung des Power Doppler (PD) US ist besonders hilfreich in der weiteren Differenzierung der entzündlichen Krankheitsaktivität (7,8). Der frühe Nachweis entzündlicher Aktivität, z.B. mithilfe des US, ist von großer Relevanz, weil er zukünftige diagnostische und therapeutische Entscheidungen beeinflusst (9).

In dieser Studie wurden entzündliche und destruierende Gelenkveränderungen unter Therapie mit RTX mittels Gray-Scale (GS) und PDUS über 12 Monate untersucht und

die US Ergebnisse mit den klinischen und labormedizinischen Daten verglichen. Die klinischen und US Ergebnisse der Patienten, die eine Re-Therapie im Beobachtungszeitraum erhielten, wurden mit denen der Patienten ohne Re-Therapie verglichen, um zu ermitteln, ob sich ein Prädiktor für die Notwendigkeit einer Re-Therapie mit RTX identifizieren lässt.

1.4 Patienten und Methodik

Patienten. Zwanzig Patienten (14 Frauen, das mittlere Alter \pm Standardabweichung betrug $56,0 \pm 14,5$ Jahre) mit etablierter RA (entsprechend den ACR Klassifikationskriterien [10]; mittlere Krankheitsdauer $10,1 \pm 7,3$ Jahre) und moderater bis hoher Krankheitsaktivität (mittlerer DAS28 zu Studienbeginn $5,3 \pm 1,0$) wurden entsprechend dem Protokoll mit zwei Infusionen à 1000 mg RTX plus Komedikation zu Studienbeginn und 14 Tage danach behandelt. Fünfzehn der Patienten waren RF-positiv. Fünfzehn Patienten waren positiv für ACPA, sieben hiervon hochpositiv (ACPA-Werte > 100 U/ml). Vier Patienten waren seronegativ für RF und ACPA. Von allen 20 Patienten erhielten 14 eine zusätzliche RTX-Therapie während der Beobachtungsdauer. Die Entscheidung für eine Re-Therapie wurde von den behandelnden Ärzten der Rheumatologischen Studienabteilung unter Berücksichtigung der allgemeinen Empfehlungen und im Einklang mit der „treatment on demand“-Herangehensweise von Smolen et al. (11) getroffen. Die mittlere Zeit bis zur Re-Therapie betrug $7,0 \pm 2,2$ Monate nach Beginn der Therapie. Neun der Patienten erhielten die zweite Behandlung im Zeitintervall zwischen 6 und 9 Monaten nach Therapiebeginn, wobei die Visite 6 Monate nach Studienbeginn die letzte Untersuchung vor der Re-Therapie darstellt.

US-Verfahren. GSUS und PDUS wurden nach den Leitlinien der EULAR (12) und entsprechend den Definitionen der Outcome Measures in Rheumatology (13) durchgeführt. Die klinisch dominante Hand und der Vorfuß (Handgelenk [radial, median und ulnar von palmar/dorsal], metakarpophalangeale Gelenke [MCP] 2-5 [palmar/dorsal; MCP 2 und 5 auch von radial/ulnar], proximale interphalangeale Gelenke [PIP] 2-5 [palmar/dorsal] und metatarsophalangeale Gelenke [MTP] 2-5 [plantar/dorsal; MTP 5 zusätzlich von fibular]) wurden unter Verwendung eines Esaote MyLab70 US Gerätes mit einem hochauflösenden 6-18 MHz Linearschallkopf untersucht. Für den PDUS wurde das Dopplerfenster so klein wie möglich gehalten, der

Wandfilter und die Persistenz so niedrig wie möglich eingestellt, die Pulswiederholungsfrequenz wurde auf 750 MHz gestellt und die Farbverstärkung wurde entsprechend den veröffentlichten Empfehlungen angepasst (14). Die US Untersuchungen wurden in einem anderen Zentrum als die klinischen und labormedizinischen Untersuchungen durchgeführt, wodurch die Resultate der US Untersuchungen keinen Einfluss auf die Entscheidung des Arztes für eine Re-Therapie hatten.

Im US wurden Zeichen der Synovitis im GSUS und Zeichen der Vaskularisation im PDUS beurteilt und semiquantitativ auf einer Skala von 0-3 graduiert. Die Evaluierung der Synovitiszeichen im GSUS (synoviale Hypertrophie und/oder Erguss) erfolgte nach Backhaus et al. und Scheel et al. (15,16) wie folgt: Grad 0 = kein/e Erguss oder Hypertrophie, Grad 1 = minimale Synovitis, Grad 2 = moderate Synovitis, Gelenkkapselanhebung parallel zum Gelenkbereich und Grad 3 = extensive Synovitis, ausgeprägte Anhebung der Gelenkkapsel. Zeichen der Vaskularisation im Gelenkbereich im PDUS wurden gemäß Szkudlarek et al. (6) bewertet, basierend auf den intraartikulären Dopplersignalen (unterhalb der Gelenkkapsel), wobei Grad 0 = keine Farbpixel/kein Flusssignal, Grad 1 = 2 einzelne Farbsignale und ein konfluierendes Signal oder bis zu 3 Farbsignale, Grad 2 = Farbsignale in < 50 % des intraartikulären Gelenkbereichs und Grad 3 = Farbsignale füllen den intraartikulären Gelenkbereich fast vollständig aus ($\geq 50\%$).

Es wurden verschiedene semiquantitative Synovitis-Summenscores erstellt, indem die Ergebnisse der semiquantitativen GSUS- und PDUS-Graduierung addiert wurden, separat für die dorsale und die palmare/plantare Seite als auch für beide Seiten zusammen. Hieraus ergab sich **Score Ia** = Synovitisscore der Hand (dorsal und palmar; Handgelenk [median, radial und ulnar] sowie MCP und PIP 2-5 [Spannweite 0-66]), **Score IIa** = Synovitisscore des Fußes (MTP 2-5 [dorsal und plantar; Spannweite 0-24]) und **Score IIIa** = kombinierter Synovitisscore der Hand und des Fußes (kombinierter Score der Synovitis an Hand und Fuß [Spannweite 0-90]).

Erosionen wurden im GSUS bewertet. Die An- oder Abwesenheit einer Erosion (nachweisbar in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen) an jedem Gelenk wurde notiert, zudem wurde die Größe (mm) in der longitudinalen Ebene ausgemessen. Erosionen wurden dann nach Sommier et al. (Grad 0 = keine Erosion, Grad 1 = kleine

Erosion < 2 mm, Grad 2 = Erosionsgröße 2-3 mm und Grad 3 = Erosion > 3 mm oder multiple [> 1] Erosionen) eingestuft, um Erosionsscores zu berechnen (17).

Es wurden dann verschiedene Summenscores erstellt, separat für die dorsale und die palmare/plantare Seite sowie für beide Seiten zusammen entsprechend **Score Ib** = Erosionsscore der Hand (Anzahl der Erosionen und semiquantitativer Erosionsscore der Hand: Handgelenk [median, radial und ulnar], MCP und PIP 2-5 [dorsal und palmar] und MCP 2 und 5 [zusätzlich von radial/ulnar]; Spannweite 0-24 bzw. 0-72), **Score IIb** = Erosionsscore des Fußes (Anzahl der Erosionen und semiquantitativer Erosionsscore des Fußes: MTP 2-5 [dorsal und plantar] und MTP 5 [zusätzlich von fibular]; Spannweite 0-9 bzw. 0-27) sowie **Score IIIb** = kombinierter Erosionsscore der Hand und des Fußes (Anzahl der Erosionen und semiquantitativer Erosionsscore: zusammengefügte Erosionsscores der Hand und des Fußes; Spannweite 0-33 bzw. 0-99).

Außerdem wurde der 7-Gelenke US (US7) Score berechnet (15). Der US7 Score umfasst die Ergebnisse der sonographischen Untersuchung der bei der RA am häufigsten involvierten Gelenke (Handgelenk, MCP/PIP 2 und 3 sowie MTP 2/5) der klinisch stärker betroffenen Hand und des klinisch stärker betroffenen Vorfußes zur raschen Beurteilung der Krankheitsaktivität. Es konnte eine gute Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern für die Verwendung des US7 Scores gezeigt werden (18). Für den US7 GS Synovitiscore (Spannweite 0-27) wurden die semiquantitativen Graduierungen an Handgelenk (dorsomedian, -ulnar und palmar), MCP und PIP 2 und 3 (palmar) sowie an MTP 2 und 5 (dorsal) berücksichtigt. Für den US7 PD Synovitiscore (Spannweite 0-39) wurden das Handgelenk (dorsomedian, -ulnar und palmar), MCP und PIP 2 und 3 (dorsal und palmar) sowie MTP 2 und 5 (dorsal) miteinbezogen. Der US7 Erosionsscore (Spannweite 0-14) wird aus der Anzahl der eine Erosion aufweisenden Gelenke zusammengesetzt. Der Score berücksichtigt die Gelenke MCP/PIP 2 und 3 (dorsal und palmar), MCP 2 (radial), MTP 2 und 5 (dorsal und plantar) sowie MTP 5 (fibular).

Klinische Parameter. Zum Zeitpunkt jeder US Untersuchung wurden die für die DAS28-Berechnung relevanten Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht. Die Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität anhand einer 100 mm

messenden visuellen Analogskala (VAS) wurde dokumentiert. Ferner wurde der DAS28 berechnet.

Laborparameter. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde den Patienten Blut zur Bestimmung der BSG (Normwert < 20 mm/1.Stunde) und des CRP (Normwert < 0,5 mg/dl oder < 5 mg/l) abgenommen. Außerdem erfolgte bei jedem Patienten einmalig vor Therapiebeginn die Bestimmung von IgM-RF (Normwert < 24 IU) und von ACPA in Form von anti-mutiertes und citrulliniertes Vimentin-Antikörpern (MCV, Normwert < 20 U/ml; Orgentec).

Statistische Auswertung. Zur statistischen Analyse wurden die erhobenen Daten zum einen deskriptiver Methoden unterzogen. Zum anderen fand der Wilcoxon-Test zur Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen zwei verbundenen Stichproben Anwendung. Ferner wurde eine Korrelationsanalyse mithilfe des Spearman-Rho-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS, Version 19.0 (SPSS Chicago, Illinois).

1.5 Ergebnisse

Alle Patienten (n = 20). Im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nahmen alle klinischen und labormedizinischen Parameter nach 6 Monaten ab ($p < 0,05$). Nach 12 Monaten zeigten noch der DAS28, die Anzahl geschwollener Gelenke, die BSG und das CRP eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (*Abbildung 1*).

Der GSUS Synovitis-Summenscore (**IIla**) nahm nach 6 und 12 Monaten signifikant ab; gleiches galt für die Anzahl und Größe (semiquantitativer Score) der Erosionen nach 12 Monaten (**IIlb**) (*Tabelle 1*). Bezogen auf den US7 Score verminderte sich die Synovitis im GSUS signifikant von $14,0 \pm 4,5$ (Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]) zu Beginn der Untersuchung auf $10,6 \pm 4,4$ nach 6 Monaten ($p = 0,01$) und auf $10,2 \pm 4,4$ nach 12 Monaten ($p = 0,002$ im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung). Ein weiterer US7 Parameter, der über 12 Monate signifikant abnahm, war der Erosionsscore, der sich von einem Mittelwert \pm SD von $7,4 \pm 3,8$ auf $5,3 \pm 2,5$ ($p = 0,04$) reduzierte.

Es zeigten sich positive Korrelationskoeffizienten zwischen der Abnahme des DAS28 und der Abnahme des US7 GS Synovitisscores ($r = 0,57$, $p = 0,022$) über ein Jahr. Die Reduktion der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke korrelierte mit der Abnahme der

Synovitis im GSUS insgesamt (**IIIa**; $r = 0,72$, $p = 0,001$) sowie im US7 Score ($r = 0,75$, $p = 0,001$) über denselben Zeitraum. Ein Beispiel für die Abnahme der Synovitis im GSUS und im PDUS wird in *Abbildung 2* gezeigt.

Patienten, die eine RTX Re-Therapie zwischen 6 und 9 Monaten nach Therapiebeginn erhielten, wobei die Visite 6 Monate nach Start der Therapie die letzte Untersuchung vor der erneuten Therapie darstellt (n = 9). Im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung zeigte 6 Monate nach Therapiebeginn lediglich das CRP eine signifikante Abnahme in dieser Patientengruppe ($p = 0,016$). Die anderen klinischen/labormedizinischen Parameter zeigten nur eine numerische Abnahme bis zu diesem Zeitpunkt. Drei Monate nach der erneuten Therapie (9-Monats-Untersuchungszeitpunkt) waren die Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, der DAS28 und die VAS signifikant geringer im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung und numerisch geringer im Vergleich zum Zeitpunkt vor Re-Therapie. Die BSG- und CRP-Werte hatten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ebenfalls numerisch abgenommen, im Vergleich zur Untersuchung 3 Monate zuvor (vor Re-Therapie) zeigten die Laborparameter jedoch einen Anstieg.

Bezüglich der Gesamt-Synovitiscores für GSUS und PDUS und der Erosionscores konnten keine signifikanten Abnahmen zum Zeitpunkt der 6-, 9- und 12-Monatsvisite im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung beobachtet werden. Nahezu alle Werte zeigten eine numerische Abnahme bis zur 6-Monatsuntersuchung. Die PD-Aktivität der Synovitis aller Gelenke (**IIIa**) zeigte im Gegensatz zu den übrigen Parametern zu diesem Untersuchungszeitpunkt einen Anstieg, wenn auch nicht signifikant. Auch bezüglich der US7 Scores konnten keine signifikanten Abnahmen 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn beobachtet werden (*Tabelle 2*). Ein Jahr nach Beginn der Therapie zeigten sich weder bezogen auf die Ausgangsuntersuchung noch im Vergleich zum Untersuchungszeitpunkt vor Re-Therapie signifikante Änderungen der US Gesamtscores.

Alle Patienten, die eine Re-Therapie mit RTX erhielten (n = 14). Alle für RF und ACPA negativen Patienten waren in der Gruppe der Patienten, die einen zweiten Therapiezyklus während des Beobachtungszeitraumes verabreicht bekamen. Nach 6 Monaten nahmen im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung die Anzahl der geschwollenen Gelenke als auch die Laborparameter signifikant ab ($p < 0,05$). Nach 12

Monaten zeigte sich weiterhin eine signifikante Abnahme der Anzahl geschwollener Gelenke, zudem war der DAS28 signifikant niedriger bezogen auf die Ausgangsuntersuchung (andere klinische Parameter verminderten sich innerhalb des Jahres ebenfalls, allerdings nicht signifikant).

Nach 6 Monaten fanden sich keine signifikanten Änderungen der Gesamt-Ultraschallscores oder der US7 Scores. Die semiquantitative Graduierung der Synovitis mittels PDUS von palmar nach 6 Monaten zeigte eine signifikante Zunahme im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ($p = 0,033$). Nach einem Jahr konnte eine signifikante Abnahme des GS Synovitisscores (**IIla**) und des US7 GS Synovitisscores beobachtet werden.

Patienten, die keine Re-Therapie erhielten (n = 6). Nach 6 Monaten zeigten alle klinischen Parameter in dieser Patientengruppe eine Abnahme. Der DAS28, die Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, die VAS und die BSG waren im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung signifikant reduziert ($p < 0,05$). Der mittlere DAS28 fiel von 5,5 auf 3,1 ($p = 0,031$). Zwischen 6 und 12 Monaten nach Therapiebeginn nahmen alle klinischen Parameter wieder zu; der mittlere DAS28 stieg von 3,1 auf 4,1. Der CRP-Wert unterlag Schwankungen im Verlauf; der Mittelwert lag bei 1,8 mg/dl vor Therapiebeginn, 0,8 mg/dl nach 6 Monaten, 1,4 mg/dl nach 9 Monaten und 1,3 mg/dl nach einem Jahr.

Nach 6 Monaten nahm der Gesamtscore für Synovitis im GSUS (**IIla**) signifikant von einem Mittelwert \pm SD von $43,2 \pm 8,4$ auf $28,3 \pm 9,8$ ($p = 0,031$) ab. Nach 12 Monaten reduzierte er sich weiter auf $24,2 \pm 7,4$ ($p = 0,031$ im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung). Der PDUS zeigte eine Abnahme zwischen der Ausgangsuntersuchung ($18,3 \pm 6,0$) und 6 Monaten später ($8,0 \pm 5,2$; $p = 0,094$), stieg aber bis zur Abschlussuntersuchung wieder an ($11,7 \pm 6,8$; $p = 0,188$ im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung). Bezüglich des US7 Scores zeigte sich nach 6 Monaten eine signifikante Abnahme des GS Synovitisscores von (Mittelwert \pm SD) $15,8 \pm 2,6$ auf $9,7 \pm 1,6$ ($p = 0,031$); nach einem Jahr lag der mittlere GS Synovitisscore immer noch bei 9,7. Der US7 PD Synovitisscore zeigte ebenfalls eine signifikante Abnahme nach 6 Monaten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung, von (Mittelwert \pm SD) $9,5 \pm 2,9$ auf $4,5 \pm 2,1$ ($p = 0,031$). Er nahm jedoch bis zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten wieder auf $6,3 \pm 3,7$ zu.

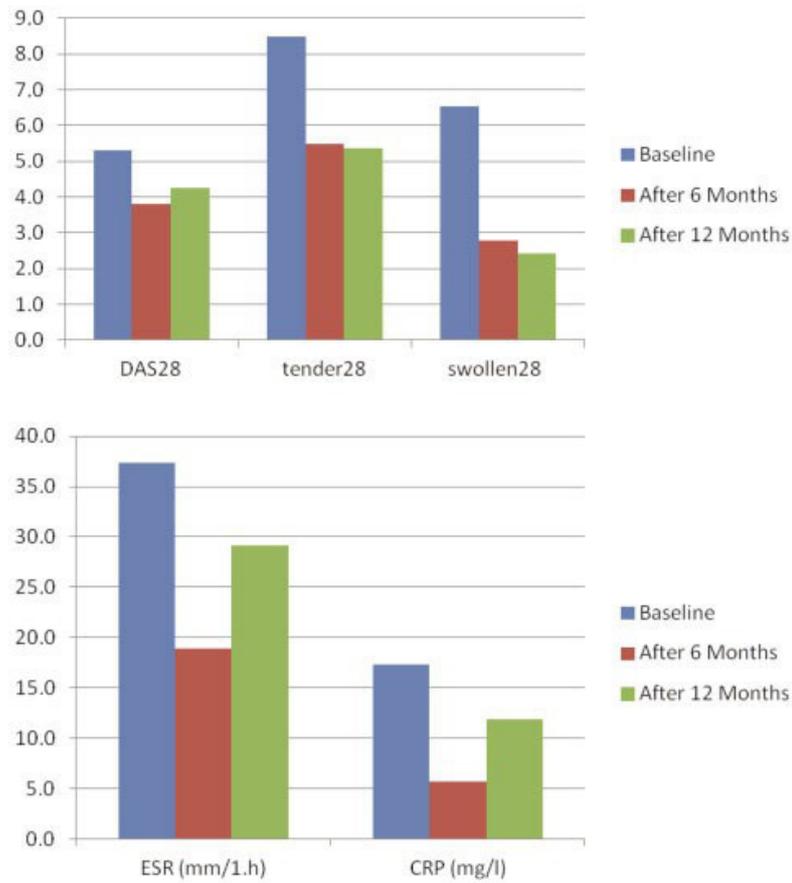


Abbildung 1. Mittlere Änderungen der klinischen und labormedizinischen Parameter im Verlauf über ein Jahr in der Gesamtkohorte (n = 20). DAS28 Krankheitsaktivitätsscore aus 28 Gelenken; tender28 Anzahl druckschmerzhafter Gelenke aus 28 Gelenken; swollen28 Anzahl geschwollener Gelenke aus 28 Gelenken; ESR erythrocyte sedimentation rate = BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP C-reaktives Protein.

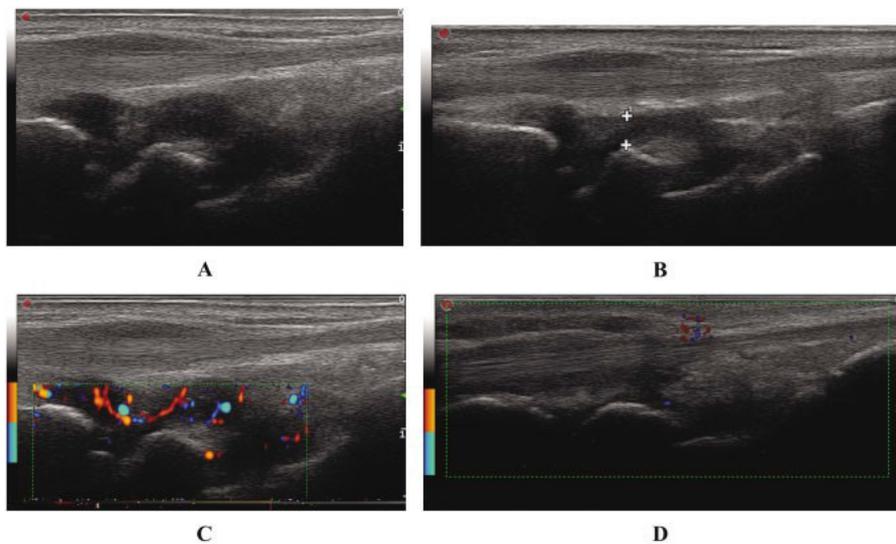


Abbildung 2. Therapieansprechen zwischen der Baseline-Untersuchung und 6 Monaten später dorsal median am Handgelenk. **A** und **B**, Abnahme des Gray-Scale Ultraschall (GSUS) Synovitiscores von Grad 3 auf Grad 2. **C** und **D**, Abnahme des Power Doppler US (PDUS) Synovitiscores von Grad 2 auf Grad 1. + Anhebung der Gelenkkapsel.

Tabelle 1. Gruppe 1 (alle Patienten; n = 20): Veränderungen der US Parameter im Verlauf über 1 Jahr*							
	Score Ia/b Gelenke der Hand		Score IIa/b Gelenke des Vorfußes		Score IIIa/b Alle Gelenke und US7 Score		
	Baseline	Nach 12 Monaten	Baseline	Nach 12 Monaten	Baseline	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
GSUS Synovitis Summenscore† Mittelwert ± SD Spannweite p vs. Baseline	28,8 ± 13,3 10–58	22,6 ± 11,9 6–51 0,009‡	6,6 ± 3,6 0–14	3,8 ± 2,3 0–8 0,002‡	35,4 ± 14,1 10–64	28,4 ± 13,4 7–62 0,028‡	26,3 ± 12,2 8–53 0,001‡
PDUS Synovitis Summenscore† Mittelwert ± SD Spannweite p vs. Baseline	9,4 ± 8,2 0–26	8,4 ± 7,9 1–29 0,268	1,0 ± 1,9 0–7	0,5 ± 0,9 0–3 0,352	10,4 ± 8,6 0–28	7,8 ± 6,4 0–20 0,291	8,9 ± 8,5 1–31 0,133
Erosionen§ Mittelwert ± SD Spannweite p vs. Baseline	12,6 ± 6,1 0–23	8,7 ± 4,4 1–19 0,003‡	4,1 ± 2,1 0–7	3,4 ± 1,5 1–6 0,192	16,7 ± 7,2 1–28	13,2 ± 6,8 2–25 0,073	12,2 ± 5,1 4–23 0,007‡
Semiquantitativer Erosionen- Summenscore† Mittelwert ± SD Spannweite p vs. Baseline	17,5 ± 9,9 0–39	13,4 ± 10,5 1–46 0,030‡	7,4 ± 4,4 0–15	5,3 ± 2,8 1–10 0,013‡	24,8 ± 12,7 1–51	20,8 ± 12,4 2–46 0,156	19,1 ± 12,5 6–54 0,011‡
US7 GS Synovitis Summenscore† Mittelwert ± SD Spannweite p vs. Baseline					14,0 ± 4,5 5–20	10,6 ± 4,4 5–22 0,010‡	10,2 ± 4,4 5–19 0,002‡
US7 PD Synovitis Summenscore† Mittelwert ± SD Spannweite p vs. Baseline					5,9 ± 4,5 0–14	4,2 ± 3,7 0–11 0,068	4,8 ± 4,5 0–16 0,101
US7 Erosionen§ Mittelwert ± SD Spannweite p vs. Baseline					7,4 ± 3,8 0–13	6,0 ± 3,2 1–13 0,064	5,3 ± 2,5 2–11 0,040‡

* US Ultraschall; GSUS Gray-Scale US; PDUS Power Doppler US; US7 7-Gelenke US Score.
† Summenscores der semiquantitativen Graduierung auf einer Skala von 0-3.
‡ p < 0,05 (zweiseitige exakte Signifikanz berechnet mit dem Wilcoxon-Test) für Synovitisscores (a) und Erosionsscores (b) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (Baseline).
§ Summenscores anhand des Nachweises einer Pathologie (ja = 1, nein = 0).

Tabelle 2. Gruppe 2 (Patienten, die eine RTX Re-Therapie zwischen 6 und 9 Monaten nach Therapiebeginn erhielten; n = 9): Veränderungen der klinischen/labormedizinischen und US Parameter im Verlauf über 1 Jahr*					
	Baseline	Nach 3 Monaten (vor Re-Therapie)	Nach 6 Monaten (vor Re-Therapie)	Nach 9 Monaten (nach Re-Therapie)	Nach 12 Monaten (nach Re-Therapie)
DAS28					
Mittelwert ± SD	5,4 ± 1,2	4,0 ± 0,8	4,2 ± 0,7	3,9 ± 1,5	4,4 ± 0,8
Spannweite	4,2–7,0	3,0–5,3	2,7–4,8	1,3–5,5	3,3–5,5
p vs. Baseline		0,004‡	0,078	0,047‡	0,063
Druckschmerzhafte Gelenke					
Mittelwert ± SD	10,7 ± 9,5	3,9 ± 4,7	6,5 ± 5,2	5,4 ± 5,4	5,5 ± 7,0
Spannweite	0-26	0-14	0-14	0-16	0-18
p vs. Baseline		0,008‡	0,188	0,031‡	1,000
Geschwollene Gelenke					
Mittelwert ± SD	9,0 ± 7,4	4,1 ± 3,6	3,9 ± 4,2	2,9 ± 2,8	2,0 ± 2,5
Spannweite	2-22	1-12	1-14	0-8	0-6
p vs. Baseline		0,008‡	0,094	0,016‡	0,031‡
VAS (0–100 mm)					
Mittelwert ± SD	55,8 ± 18,0	48,0 ± 14,2	54,8 ± 20,2	35,4 ± 24,8	40,3 ± 32,3
Spannweite	23-76	21-64	20-75	7-70	0-80
p vs. Baseline		0,211	0,180	0,047‡	0,563
BSG, mm/1.h					
Mittelwert ± SD	32,2 ± 26,7	22,2 ± 16,7	14,9 ± 7,1	24,9 ± 21,8	30,0 ± 18,3
Spannweite	7-80	4-52	2-26	2-50	10-54
p vs. Baseline		0,160	0,063	0,297	0,313
CRP, mg/dl					
Mittelwert ± SD	1,4 ± 1,3	1,2 ± 1,1	0,6 ± 0,4	0,8 ± 0,8	1,6 ± 1,9
Spannweite	0,2-4,4	0,1-3,6	0,1-1,4	0,0-2,0	0,1-4,9
p vs. Baseline		0,641	0,016‡	0,078	0,625
IIa, GSUS					
Synovitis					
Summenscore†	34,7 ± 16,9	35,9 ± 21,0	27,1 ± 17,0	30,7 ± 13,9	31,4 ± 16,5
Mittelwert ± SD	16-64	15-82	7-62	7-49	12-53
Spannweite		0,637	0,148	0,176	0,219
p vs. Baseline					
IIa, PDUS					
Synovitis					
Summenscore†	7,2 ± 7,8	10,6 ± 13,8	8,4 ± 7,8	8,0 ± 8,0	9,7 ± 11,2
Mittelwert ± SD	1-23	0-45	0-20	0-23	1-31
Spannweite		0,504	0,531	0,719	0,672
p vs. Baseline					
US7 GS Synovitis					
Summenscore†	13,7 ± 5,1	13,1 ± 6,3	11,2 ± 5,7	12,2 ± 4,8	11,9 ± 5,8
Mittelwert ± SD	5-20	5-25	5-22	4-18	5-19
Spannweite		0,984	0,313	0,438	0,219
p vs. Baseline					
US7 PD Synovitis					
Summenscore†	4,8 ± 4,6	5,2 ± 7,1	4,6 ± 4,6	4,7 ± 4,6	4,9 ± 6,1
Mittelwert ± SD	0-12	0-23	0-11	0-12	0-16
Spannweite		0,992	0,875	1,000	0,594
p vs. Baseline					

* RTX Rituximab; US Ultraschall; DAS28 Krankheitsaktivitätsscore aus 28 Gelenken; VAS Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität anhand einer visuellen Analogskala; BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP C-reaktives Protein; GSUS Gray-Scale US; PDUS Power Doppler US; US7 7-Gelenke US Score.

† Summenscores der semiquantitativen Graduierung auf einer Skala von 0-3.

‡ p < 0,05 (zweiseitige exakte Signifikanz berechnet mit dem Wilcoxon-Test) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (Baseline).

1.6 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Evaluation entzündlicher sowie struktureller Gelenkveränderungen bei Patienten mit RA, welche eine Therapie mit RTX erhielten. Es sollte festgestellt werden, ob eine Therapieantwort gezeigt werden konnte und, falls ja, mit welchem Parameter dies am besten gelang. Zudem sollte ermittelt werden, ob sich ein Prädiktor für die Notwendigkeit einer Re-Therapie mit RTX identifizieren lässt.

Bezüglich aller Patienten, die eine Therapie mit RTX erhielten, zeigte sich nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr eine Abnahme aller klinischen Parameter. Eine signifikante Reduktion des DAS28 wurde beobachtet, von initial 5,3 auf 4,3, entsprechend einer moderaten Therapieantwort auf RTX nach EULAR Kriterien (19). Eine signifikante Abnahme wurde zudem für die Anzahl geschwollener Gelenke sowie für die Laborparameter BSG und CRP detektiert. Die Abnahme der Krankheitsaktivität konnte auch mittels GSUS erfasst werden; hier zeigte sich über den Beobachtungszeitraum eine signifikante Reduktion des Synovitiscores aller Gelenke als auch des US7 Scores. Die Abnahme des US7 GS Synovitiscores korrelierte signifikant mit der des DAS28 und der fallenden Anzahl druckschmerzhafter Gelenke. Da der DAS28 als wichtiges Instrument zur klinischen Evaluation der Krankheitsaktivität einer RA gilt, ist das Ergebnis ein Indikator dafür, dass der GSUS ein hilfreiches zusätzliches Werkzeug zum Aufzeigen von Veränderungen der Krankheitsaktivität ist.

Im Hinblick auf die Patientengruppe, die eine Re-Therapie zwischen 6 und 9 Monaten nach Therapiebeginn erhielt, markierte die 6-Monatsuntersuchung den Zeitpunkt, an dem die Entscheidung für einen weiteren Therapiezyklus getroffen wurde. Zu diesem Zeitpunkt war der CRP-Wert der einzige klinische Parameter, der eine signifikante Abnahme im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung aufwies (obwohl die übrigen Parameter ebenfalls eine Abnahme zeigten). Drei Monate später, nach erneuter RTX-Therapie, hatten alle klinischen Parameter abgenommen, sogar signifikant im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. Die Laborparameter zeigten bis zu diesem Zeitpunkt (9 Monate nach Therapiebeginn) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung eine Abnahme, im Vergleich zur Untersuchung 3 Monate zuvor (vor Re-Therapie), zeigten sie jedoch eine Zunahme. Anhand der Gesamt- und US7-Scores ließ sich keine signifikante Reduktion der Synovitis oder Erosionen vor oder nach Re-Therapie nachweisen. Im Gegenteil, es konnte 6 Monate nach der ersten Gabe von RTX ein Anstieg des Synovitiscores im PDUS verzeichnet werden. Normalerweise werden vor allem Labor-

und klinische Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen. Diese zeigten eine Abnahme bis zur 6-Monatsuntersuchung und hätten so ein gutes Therapieansprechen impliziert. Dennoch wurde der Therapieeffekt als insuffizient eingestuft und eine Re-Therapie beschlossen (Entscheidung durch den behandelnden Arzt in Übereinstimmung mit den allgemeinen Empfehlungen wie jene von Smolen et al. [1,11] und/oder, falls der erreichte DAS28 nicht einer niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission entsprach). Hervorzuheben ist, dass der US zu diesem Zeitpunkt kein Therapieansprechen zeigte und daher möglicherweise sensitiver als die klinischen und Labor-Parameter ist. Dies scheint insbesondere für den PDUS zuzutreffen, welcher eine Zunahme der Aktivität der Synovitis aller Gelenke zeigte. Der PDUS detektiert eine vermehrte Durchblutung als Zeichen einer aktiven Entzündung. Der Nachweis von PD-Aktivität weist auf eine fortdauernde oder neu entflammte Krankheitsaktivität hin, die von klinischen und labormedizinischen Parametern nicht ausreichend erfasst wird. Er könnte daher bei der Abwägung einer Therapieeskalation relevant sein, wenn diese aufgrund einer eher unauffälligen Klinik des Patienten (noch) nicht in Erwägung gezogen werden würde.

Bezogen auf alle Patienten, die eine Re-Therapie erhielten, zeigte sich der Wert des PDUS deutlich, wenn man beachtet, dass die semiquantitative Beurteilung der Synovitis mittels PDUS der palmaren Seite der Hand einen signifikanten Anstieg zwischen der Ausgangsuntersuchung und 6 Monaten später zeigte ($p = 0,033$). Alle klinischen Parameter hatten bis zu diesem Zeitpunkt abgenommen, die Laborparameter sogar signifikant. Signifikante Veränderungen der US Gesamtscores über diesen Zeitraum fanden sich nicht. Da dies die Patientengruppe war, die eine Re-Therapie erhielt, ist der US –und insbesondere der PDUS– sehr sensitiv in der Detektion einer anhaltenden bzw. neu entflammten Krankheitsaktivität mit Notwendigkeit einer Re-Therapie. In Bezug auf die Gruppe, die eine Re-Therapie erhielt, ist ein weiterer Aspekt auffällig: Alle RF- und ACPA-negativen Patienten erhielten eine Re-Therapie. Ein besseres Ansprechen seropositiver Patienten auf RTX wurde bereits zuvor postuliert (3). In dieser Studie konnte dies durch die Tatsache bestätigt werden, dass die Therapieantwort auf den ersten RTX-Zyklus bei den Patienten, die sowohl für RF als auch für ACPA seronegativ waren, als insuffizient angesehen wurde. Diese Patienten zeigten eine fortwährende Krankheitsaktivität mit Bedarf an einer Re-Therapie, obwohl bei ihnen 6

Monate nach der ersten RTX-Gabe ein zumindest moderates Therapieansprechen zu verzeichnen war (mittlere DAS28-Reduktion um 1,1 Punkte).

Die Gruppe der Patienten, die keine zweite Behandlung mit RTX erhielt, zeigte eine bessere Therapieantwort nach 6 Monaten: Der DAS28 sank signifikant von 5,5 auf 3,1, was auf ein gutes Therapieansprechen und eine Inaktivität/niedrige Krankheitsaktivität der RA entsprechend den EULAR-Kriterien hindeutet (19). Die Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, die VAS und die BSG nahmen ebenfalls signifikant ab. Es wurden zudem positive Therapieeffekte mit dem US beobachtet; hier zeigte sich eine Abnahme des Gesamt-Synovitisscores im GSUS ($p < 0,05$) und im PDUS sowie eine signifikante Reduktion des US7 (GS und PD) Synovitisscores zur 6-Monatsuntersuchung. Bezogen auf die Synovitis-Gesamtscores konnte eine signifikante Abnahme bis zur 6-Monatsuntersuchung nur im GSUS beobachtet werden. Der PDUS zeigte ebenfalls eine Abnahme bis zu diesem Zeitpunkt, wobei diese nicht signifikant war. Wiederum konnte der US7 in dieser Patientengruppe seine Effektivität beweisen, indem er in der Lage war, die entzündlichen Veränderungen wie der Gesamt-Synovitisscore nachzuweisen. Außerdem zeigte er signifikante Abnahmen im GSUS sowie im PDUS 6 Monate nach Therapiebeginn, wohingegen bezüglich der Gesamtscores zu diesem Zeitpunkt eine Signifikanz lediglich für die Abnahme im GSUS nachweisbar war. Daher scheint der US7 das Therapieansprechen sogar besser als der Gesamtscore darzustellen. Interessanterweise konnte 12 Monate nach Therapiebeginn ein Anstieg der klinischen Parameter (außer des CRP-Wertes) und des PDUS (Gesamtscore und US7) beobachtet werden. Der PDUS könnte auf eine insuffiziente Therapie zu diesem Zeitpunkt hindeuten, da er die Entzündung in den Gelenken –als Kennzeichen für eine erhöhte Krankheitsaktivität– detektiert. Auch dies lässt erkennen, dass der PDUS ein möglicher Prädiktor für die Notwendigkeit einer Re-Therapie mit RTX bei Patienten mit RA ist.

Interessant war, dass neben einer Verbesserung der klinischen entzündlichen Aktivität, geringerer Synovitis im US und einer Abnahme der Akutphase-Parameter auch eine signifikante Abnahme der Anzahl (alle Gelenke und US7 Score) und Größe (repräsentiert durch die semiquantitativen Scores) der Erosionen nach einem Jahr unter Therapie zu beobachten war. Dies könnte durch eine „Verfälschung“ aufgrund der geringeren Synovitis bedingt sein, welche als ein Verstärker für die US Wellen wirkt und somit hilft, Knochenunregelmäßigkeiten aufzuzeigen. Jedoch erscheint auch ein

Rückgang erosiver Veränderungen durch Heilungsprozesse unter wirksamer Therapie möglich. Dies wurde unter anderem von Ohrndorf et al. propagiert (20). Das Durchführen von Röntgenuntersuchungen war nicht Teil des Studienprotokolls. Daher wurden vor oder nach RTX-Therapie –zu Zeitpunkten, die günstig zum Vergleich der Daten von US und Röntgen gewesen wären– keine Röntgenbilder angefertigt.

In dieser Studie wurden alle Regionen am Handgelenk, an den MCP-, PIP- und MTP-Gelenken der klinisch stärker betroffenen Hand und des Vorfußes von dorsal, palmar/plantar sowie von lateral (nur MCP 2 und 5 sowie MTP 5) untersucht. Diese Untersuchung stellte sich als recht zeitaufwendig heraus (ungefähr 40-50 Minuten, je nachdem, wie viele pathologische Befunde dokumentiert werden mussten). Die Evaluation erfolgte von allen dem Ultraschallkopf zugänglichen Seiten, da spezifische Pathologien der RA am häufigsten an bestimmten Gelenkregionen auftreten. Zum Beispiel zeigt sich eine Synovitis an den Vorfüßen am häufigsten am zweiten MTP-Gelenk, wohingegen sich Erosionen am häufigsten lateral am MCP-Gelenk 2 und MTP-Gelenk 5 darstellen lassen, was auch in den US7-Score impliziert wurde (15).

Es zeigten sich signifikante Abnahmen der Synovitiscores der dorsalen und der palmaren Seite allein (alle Gelenke) als auch für beide Seiten kombiniert, so dass sich hiervon keine Empfehlung ableiten lässt, nur die eine oder die andere Seite (palmar/plantar gegenüber dorsal) zu untersuchen. In dieser Studie konnte die US Untersuchung des Vorfußes die Therapieantwort in Übereinstimmung mit den Gesamt-Synovitiscores widerspiegeln und ein gutes Ansprechen aller Patienten (Abnahme von Synovitis und Erosionsgröße) und ein weniger gutes Ansprechen der Patienten mit Bedarf an einer Re-Therapie (keine signifikante Abnahme der US Parameter nach 6 Monaten in der Patientengruppe, die eine Re-Therapie nach diesem Zeitpunkt erhielt) aufzeigen. Anhand der Ergebnisse wird die Anwendung des US7 Scores anstatt der Untersuchung aller Gelenke der Hand und des Vorfußes empfohlen, da der US7 Score weniger zeitaufwendig ist (nur etwa 10-15 Minuten) und in dieser Studie vergleichbare Ergebnisse lieferte. Die Überwachung des Therapieansprechens und das Erkennen einer anhaltenden Arthritis sind von großer Bedeutung, da eine unzureichende Behandlung zu zukünftigen strukturellen Schädigungen führen wird (2). Da gezeigt werden konnte, dass der US sogar noch sensitiver als die klinische Untersuchung in der Detektion einer Gelenkentzündung ist, ist die Einbeziehung des US7 Scores zur

Evaluierung der Krankheitsaktivität bei Folgeuntersuchungen empfehlenswert (4,5,8,15,16).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienpatienten generell gut auf die Therapie mit RTX ansprachen. Die Therapieeffekte konnten anhand der klinischen und labormedizinischen Parameter dargestellt werden, insbesondere bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn. Anhand der Ergebnisse ist der US im Vergleich zu den klinischen und labormedizinischen Parametern sogar noch sensitiver in der Darstellung der Therapieantwort. Speziell der PDUS war der beste Indikator für die Notwendigkeit einer Re-Therapie, da dieser die anhaltende oder ansteigende Krankheitsaktivität zu einem Zeitpunkt widerspiegelte, als die anderen erhobenen Parameter dies nicht taten.

Dennoch sollten zukünftig größer angelegte Studien durchgeführt werden, um das Potenzial des US in der Evaluation des Therapieeffektes und der Notwendigkeit einer Re-Therapie mit RTX bei Patienten mit RA besser bewerten zu können. Es sollten dann größere Patientenzahlen angestrebt werden, um ausreichend große Patientengruppen mit verschiedenen Zeitpunkten einer Re-Therapie vergleichen zu können. Außerdem sollten klarere Definitionen gegeben werden, wann eine Re-Therapie verabreicht wird (bei anhaltender und/oder Wiederaufflammen der Krankheitsaktivität und/oder Nichtansprechen auf die Therapie) und Parameter genannt werden, anhand derer die Entscheidung für eine Re-Therapie gefällt wird. Zudem sollten in diesen zukünftigen Studien Röntgenbilder angefertigt werden, um die röntgenologischen mit den sonographischen Daten vergleichen zu können, um zu klären, ob RTX tatsächlich einen heilenden Effekt auf Erosionen hat, wie es die vorliegenden Ergebnisse vermuten lassen.

1.7 Literaturverzeichnis

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
2. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
3. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg JE, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909–20.
4. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232–45.
5. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103–12.
6. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen H, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:955–62.

7. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1433–7.
8. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1092–7.
9. Karim Z, Wakefield RJ, Conaghan PG, Lawson CA, Goh E, Quinn MA, Astin P, O'Connor P, Gibbon WW, Emery P. The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 2001;44:2932–3.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
11. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E, Pavelka K; Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143–50.
12. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B; Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641–9.
13. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn GA, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485–7.

14. Torp-Pedersen ST, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2008;67:143–9.
15. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, Sattler H, Albrecht K, Kaufmann J, Becker K, Sörensen H, Meier L, Burmester GR, Schmidt WA. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194–201.
16. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:733–43.
17. Sommier J, Michel-Batot C, Sauliere N, et al. Structural Lesions in RA: Proposition for a New Semiquantitative Score (ScUSSe: Scoring by UltraSound Structural erosion). *Arthritis Rheum* 2006;54 (Suppl) 209- [abstract].
18. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, Burmester GR, Walther M, Schmidt WA, Backhaus M. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(8):1238-43.
19. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34–40.
20. Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M. Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis : Is US ready for a new erosion score? *Clin Rheumatol* 2014;33(9):1255-62.

2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Britta Reiche, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nutzen des Power Doppler-Ultraschalls zur Vorhersage einer Re-Therapie mit Rituximab bei Rheumatoider Arthritis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet

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

Datum

Unterschrift

3 Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Britta Reiche hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M, Usefulness of Power Doppler Ultrasound for Prediction of Re-Therapy with Rituximab in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Study of Longstanding Rheumatoid Arthritis Patients, Arthritis Care & Research, 2014

Beitrag im Einzelnen: Britta Reiche war an der Erstellung des Studienkonzeptes und des Studiendesigns beteiligt. Sie war maßgeblich an der Datenakquise, an der Analyse und Interpretation der Daten sowie an den statistischen Analysen und der Manuskriptvorbereitung beteiligt.

Publikation 2: Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M, Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis : Is US ready for a new erosion score?, Clinical Rheumatology, 2014

Beitrag im Einzelnen: Britta Reiche war an der Akquisition der Daten beteiligt. Zudem erfolgte durch sie eine kritische Revision des Artikels vor Publikation.

Publikation 3: Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, Burmester GR, Walther M, Schmidt WA, Backhaus M, Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists, Arthritis Care & Research, 2012

Beitrag im Einzelnen: Britta Reiche war an der Akquisition der Daten beteiligt. Zudem erfolgte durch sie eine kritische Revision des Artikels vor Publikation.

Unterschrift der Doktorandin

4 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Reiche, B. E., Ohrndorf, S., Feist, E., Messerschmidt, J., Burmester, G. R. and Backhaus, M. (2014), Usefulness of Power Doppler Ultrasound for Prediction of Re-Therapy With Rituximab in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Study of Longstanding Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res*, 66: 204–216. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22103>

Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M. Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis : Is US ready for a new erosion score? Clin Rheumatol 2014;33(9):1255-62. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2646-7>. Epub 2014 May 14.

Ohrndorf, S., Fischer, I. U., Kellner, H., Strunk, J., Hartung, W., Reiche, B., Burmester, G. R., Walther, M., Schmidt, W. A. and Backhaus, M. (2012), Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: Results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res*, 64: 1238–1243. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21679>

5 Lebenslauf

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

6 Komplette Publikationsliste

Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients. Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(2):204-16.

Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis : Is US ready for a new erosion score? Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M. Clin Rheumatol 2014;33(9):1255-62.

Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, Burmester GR, Walther M, Schmidt WA, Backhaus M. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(8):1238-43.

Detailed Joint Region Analysis of the 7-Joint Ultrasound Score: Evaluation of an Arthritis Patient Cohort over One Year. Ohrndorf S, Halbauer B, Martus P, Reiche B, Backhaus TM, Burmester GR, Backhaus M. Int J Rheumatol 2013:493848.

7 Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich Frau Prof. Dr. Marina Backhaus und Frau Dr. Sarah Ohrndorf für ihre große und besonders wertvolle Unterstützung aussprechen. Sie standen mir jederzeit geduldig bei Fragen und Problemen bezüglich meiner Doktorarbeit, aber auch im beruflichen Alltag, mit immer sachkundigem Rat zur Seite. Ihre Leidenschaft für ihren Beruf und ihr Fachgebiet sowie ihre spezielle Begeisterung für die Arthrosonographie wirkten ansteckend und motivierend. Ich verdanke ihnen einen großen Teil meines Wissens und bin ihnen für die Vermittlung dieses in ihrer immer warmherzigen Art sehr dankbar.

Auch bedanke ich mich bei den übrigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Bildgebung sowie allen anderen an den erfolgten Publikationen beteiligten Kollegen der Rheumatologie der Charité Berlin Mitte für ihre Unterstützung.

Zu tiefem Dank verpflichtet bin ich meinen Eltern, Dagmar und Christian Reiche. Ich bedanke mich bei ihnen von ganzem Herzen für die Unterstützung, die sie mir in jedweder Art, sowohl auf meinem beruflichen Weg als auch in allen anderen Bereichen des Lebens, immer haben zukommen lassen. Ohne die Hilfe und den Rückhalt meiner Eltern wäre ich wahrscheinlich nicht Ärztin geworden.

Ich bedanke mich außerdem bei meinen älteren Schwestern Annika und Jana Reiche, die mir immer ein Vorbild waren und mir immer zur Seite standen.

Zudem möchte ich mich bei meinen engsten Freunden und bei meinem Lebenspartner für ihre Unterstützung bedanken.