

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

DISSERTATION

**Die Rolle der fluoreszenzoptischen Bildgebung Xiralite® im
Therapiemonitoring bei Patienten mit früher, aktiver Rheumatoider
Arthritis – im Vergleich zu klinischen Parametern und zum
Gelenkulterschall**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Ines Sprenger
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	5
2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	7
2.1	Tabellenverzeichnis.....	7
2.2	Abbildungsverzeichnis.....	7
3	Abstrakt	10
3.1	Deutscher Abstrakt.....	10
3.2	Englischer Abstrakt.....	12
4	Einleitung.....	13
4.1	Rheumatoide Arthritis – ein Überblick.....	13
4.2	Therapieziel und Therapiemonitoring bei Rheumatoider Arthritis.....	17
4.3	Ziel der Studie.....	20
5	Patienten und Methoden	23
5.1	Patienten und klinische Visiten	23
5.2	Untersuchungsmethoden	23
5.2.1	Klinische Untersuchung.....	23
5.2.2	Laborchemische Untersuchungen.....	24
5.2.3	Disease Activity Score - DAS28	25
5.2.4	Fragebögen	25
5.2.5	Das Fluorescence Optical Imaging (FOI) - Verfahren Xiralite®	27
5.2.5.1	Hintergrund und Untersuchungsablauf.....	27
5.2.5.2	Auswertung der Bilder (statische Methode)	28
5.2.5.3	Fingerweise Auswertung.....	28
5.2.5.4	Entwicklung des Bildnummer-Score.....	29
5.2.6	Konventionelles Röntgen.....	29
5.2.7	Gelenkulterschall	30
5.2.7.1	Erhebung des sonographischen US7-Score	30
5.3	Xiralite® im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren und klinischen Parametern	32
5.3.1	Xiralite®, klinische Parameter und Gelenkuntersuchung	32
5.3.2	Xiralite® und Gelenkulterschall.....	32
5.3.3	ROC-Analysen	33
5.4	Statistik	34
6	Ergebnisse.....	35
6.1	Patientencharakteristika.....	35

6.2	Therapie über Studienverlauf	36
6.2.1	Basistherapie	36
6.2.2	Glukokortikoidtherapie	39
6.3	Parameter zur Krankheitsaktivität	40
6.3.1	DAS28	40
6.3.2	Die Fragebögen HAQ und FFbH	42
6.4	Xiralite®	46
6.4.1	Die Xiralite®-Kohorte	46
6.4.2	Korrelationen fingerweise versus statisch	46
6.4.3	Der Bildnummer-Score für Xiralite®	48
6.4.4	Vergleich der Summenscores im Studienverlauf (statische und fingerweise Auswertung)	50
6.4.5	Analyse der Xiralite®-Summenscores (statisch) auf Gelenkebenen	53
6.4.6	Anzahl betroffener Gelenke insgesamt und auf Gelenkebene (Xiralite® statisch)	56
6.4.7	Analysen zu Xiralite® und ausgewählten Endpunkten	59
6.5	Xiralite® und DAS28	65
6.6	Xiralite® und klinische Untersuchung	66
6.6.1	Summenscore Xiralite® und klinische Untersuchung	66
6.6.2	Anzahl betroffener Gelenke im Xiralite® und der klinischen Untersuchung	68
6.7	Arthrosonographie anhand des US7-Score	72
6.7.1	5-Gelenke-Summenscore	72
6.7.2	Korrelationen auf Gelenkebenen	75
6.8	Konventionelles Röntgen	81
6.9	Funktionelles Outcome	82
7	Diskussion	86
7.1	Einordnung des FOI in die bildgebende Diagnostik bei RA	86
7.2	Fingerweise betonte versus statische Auswertung	88
7.3	Phase 1 – Ein Marker für Therapieansprechen?	89
7.4	Xiralite® vs. Gelenkulterschall	95
7.5	Die Phaseneinteilung des Xiralite®-Films	97
7.6	Xiralite® auf Gelenkebene	97
7.7	Konventionelles Röntgen	99
7.8	Limitationen der Studie	99
8	Anhang	103
8.1	Xiralite®-Bilder	103
8.2	ROC-Analysen	105
8.2.1	ROC und Röntgenuntersuchung	106

8.2.2	ROC und funktionelles Outcome anhand von FFbH- und HAQ-Score.....	106
8.2.3	ROC und DAS28-Response.....	108
9	Literaturverzeichnis	110
10	Eidesstattliche Versicherung.....	119
11	Lebenslauf.....	120
12	Publikationsliste	121
13	Danksagung	122

1 Abkürzungsverzeichnis

ACPA Anti citrullinated peptide antibodies

ACR American College of Rheumatology

a.e. am ehesten

ALAT Alanin-Aminotransferase

Anti-MCV-AK Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin

ASAT Aspartat-Aminotransferase

AUC Area under the curve

BMBF Bundesministerium für Bildung und Forschung

B-Mode Brightscan (Schwarzweiß)-Verfahren des Ultraschalls, auch GSUS (greyscale ultrasound) oder B-Bild genannt

BSG Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

CRP C-reaktives Protein

DAS Disease Activity Score

DGRh Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

DIP Distales Interphalangealgelenk

DMARD Disease Modifying Antirheumatic Drug

csDMARD konventionell synthetisches DMARD

bDMARD biologisches DMARA, Biologikum

ESR erythrocyte sedimentation rate

EULAR European League against Rheumatism

FFbH Funktionsfragebogen Hannover

FOI Fluorescence Optical Imaging

FOIAS Fluorescence Optical Imaging Activity Score

gammaGT (γ -GT) gamma-Glutamyltransferase

HAQ Health Assessment Questionnaire

HG Handgelenk

Ig Immunglobuline

IQR Interquartile range

ICG Indocyaningrün

IP Interphalangealgelenk

KI Konfidenzintervall

lat lateral

LORA Late onset Rheumatoide Arthritis
LED light-emitting diode (lichtemittierende Diode)
m männlich
max Maximum
MCP Metacarpophalangealgelenk
mg Milligramm
min Minimum
MN Median
MRT Magnetresonanztomographie
MTP Metatarsophalangealgelenk
MTX Methotrexat
MW Mittelwert
n Anzahl
NIR near infra red
NSAID Nicht steroidale Antiphlogistika
p.a. posterior-anteriorer (Strahlengang)
PD-Mode Power-Doppler-Verfahren des Ultraschalls
PIP Proximales Interphalangealgelenk
PVM Prima Vista Modus
RA Rheumatoide Arthritis
RF Rheumafaktor
ROC Receiver Operating Characteristic
SD Standardabweichung
SDAI Simplified Disease Activity Index
sog. sogenannt
TNF Tumornekrosefaktor
TS Tenosynovitis
US Ultraschall
US7-Score 7-Gelenke Ultraschall Score
v.a. vor allem
V Monat der Visite; Bsp.: V12 = Visite zum Zeitpunkt Monat 12
VAS Visuelle Analogskala
w weiblich

2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

2.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des ACR/EULAR für Rheumatoide Arthritis (2010).....	15
Tabelle 2: DAS28 Response Kriterien nach EULAR.....	25
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation bei der Baseline-Visite	36
Tabelle 4: Therapien im Studienverlauf ab Monat 1	38
Tabelle 5: Glukokortikoidtherapie.....	39
Tabelle 6: Deskriptive Statistik zum DAS28 und den dazugehörigen Parametern	42
Tabelle 7: Deskriptive Statistik zu HAQ und FFbH.....	43
Tabelle 8: Bildnummer-Score der Phase 1 statisch und fingerweise.....	49
Tabelle 9: Statische Auswertung des Xiralite®	51
Tabelle 10: Fingerweise Auswertung des Xiralite®	52
Tabelle 11: Summenscores auf Gelenkeben für Xiralite® statisch	55
Tabelle 12: Xiralite®-Endpunktanalyse HAQ ≤ 1 für Xiralite® statisch.....	64
Tabelle 13: Korrelationen des Xiralite®-Summenscores mit dem DAS28(BSG) bzw. DAS28(CRP) und den jeweiligen Parametern	65
Tabelle 14: 5-Gelenke-Summscore von Ultraschall und Xiralite®	73
Tabelle 15: Röntgenuntersuchung der Hände	82
Tabelle 16: Röntgenuntersuchung der Füße	82

2.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: US7-Score	32
Abbildung 2: Therapie bei Studienbeginn.....	37
Abbildung 3: Gründe der Therapieänderungen	38
Abbildung 4: Boxplot der maximalen Dosis der Glukokortikoide.....	40
Abbildung 5: DAS28(BSG) im Studienverlauf.....	41
Abbildung 6: FFbH – Funktionskapazität (in %) aller Patienten im Studienverlauf.....	43
Abbildung 7: HAQ-Score aller Patienten im Studienverlauf.....	44
Abbildung 8: Baseline-Visite – Korrelationen von HAQ, DAS28(BSG), FFbH.....	45
Abbildung 9: Abschlussvisite – Korrelationen von HAQ, DAS28(BSG), FFbH	45

Abbildung 10: Korrelationen von Xiralite® fingerweise und statisch zum Zeitpunkt der Baseline	47
Abbildung 11: Korrelationen von Xiralite® fingerweise und statisch zum Zeitpunkt der Abschlussvisite	48
Abbildung 12: Boxplot von statischer und fingerweiser Untersuchung des Xiralite®	53
Abbildung 13: Boxplot der Summenscores von Xiralite® statisch auf MCP-Gelenkebene	55
Abbildung 14: Boxplot der Summenscores von Xiralite® statisch auf PIP-Gelenkebene	56
Abbildung 15: Relativer Anteil betroffener Gelenke des Xiralite® (statisch).....	57
Abbildung 16: Relativer Anteil betroffener Gelenke in Phase 1	58
Abbildung 17: Relativer Anteil betroffener Gelenke in Phase 2	58
Abbildung 18: Relativer Anteil betroffener Gelenke in Phase 3	59
Abbildung 19: Relativer Anteil betroffener Gelenke im Prima Vista Modus.....	59
Abbildung 20: Endpunktanalyse DAS28(BSG)-Response für Xiralite® statisch	60
Abbildung 21: Endpunktanalyse DAS28(BSG)-Remission für Xiralite® statisch	61
Abbildung 22: Endpunktanalyse FFbH $\geq 80\%$ für Xiralite® statisch	62
Abbildung 23: Endpunktanalyse HAQ $\leq 0,5$ für Xiralite® statisch	63
Abbildung 24: Endpunktanalyse zu Xiralite® und Therapieänderungen bis Monat 9.....	64
Abbildung 25: Korrelationen der Summenscores von Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 0.....	66
Abbildung 26: Korrelationen der Summenscores von Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 12.....	67
Abbildung 27: Boxplot - Summenscores von Xiralite® und klinischer Untersuchung	68
Abbildung 28: Korrelationen aus Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt Visite Monat 0.	69
Abbildung 29: Korrelationen aus Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 12.....	70
Abbildung 30: Boxplot - Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 0 und 12.....	70
Abbildung 31: Boxplot - Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung aufgeteilt nach DAS28(BSG)-Response.....	71
Abbildung 32: Korrelationen 5-Gelenke-Summscore von Xiralite® und Ultraschall zum Zeitpunkt Visite Monat 0.	74
Abbildung 33: Korrelationen 5-Gelenke-Summscore von Xiralite® und Ultraschall zum Zeitpunkt Visite Monat 12.....	75

Abbildung 34: Korrelationen von US-Score und Xiralite [®] vom Handgelenk zum Zeitpunkt Visite Monat 0.	76
Abbildung 35: Korrelationen von US-Score und Xiralite [®] vom Handgelenk zum Zeitpunkt Visite Monat 12.....	77
Abbildung 36: Korrelationen von US-Score und Xiralite [®] von der MCP-Ebene (MCP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 0.....	78
Abbildung 37: Korrelationen von US-Score und Xiralite [®] von der MCP-Ebene (MCP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 12.....	79
Abbildung 38: Korrelationen von US-Score und Xiralite [®] von der PIP-Ebene (PIP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 0.	80
Abbildung 39: Korrelationen von US-Score und Xiralite [®] von der PIP-Ebene (PIP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 12.....	81
Abbildung 40: Boxplot - Anzahl betroffener Gelenke im Xiralite [®] und klinischer Untersuchung an V0 und V12 aufgeteilt nach dem Endpunkt FFbH \geq 80 % bei der Abschlussvisite	84
Abbildung 41: Boxplot - Anzahl betroffener Gelenke im Xiralite [®] und klinischer Untersuchung an V0 und V12, aufgeteilt nach dem Endpunkt HAQ \leq 0,5 bei der Abschlussvisite	85
Abbildung 42: Patienten-ID: 2647, Visite Monat 0, Einstellung der Phase 1.....	103
Abbildung 43: Patienten-ID: 2647, Visite Monat 12, Einstellung der Phase 1.....	104
Abbildung 44: Patienten-ID 2776, Visite Monat 0, Phase 1	104
Abbildung 45: Patienten-ID 2613, Visite Monat 0, Phase 1	105
Abbildung 46: Patienten-ID 2613, Visite Monat 0, Phase 2	105
Abbildung 47: ROC-Analyse von Xiralite [®] zum Zeitpunkt der Baseline und Direktzeichen im Röntgen nach einem Jahr	106
Abbildung 48: ROC-Analyse mit dem Endpunkt HAQ \leq 0,5 an V12 für Xiralite [®] -Phasen und Ultraschall (jeweils 5-Gelenke-Summenscore)	107
Abbildung 49: ROC-Analyse mit dem Endpunkt FFbH \geq 80 % an V12 für Xiralite [®] -Phasen und Ultraschall (jeweils 5-Gelenke-Summenscore)	108
Abbildung 50: ROC-Analyse mit dem Endpunkt DAS28 Response (\leq 3,2) an V12; Ultraschall und Xiralite [®] jeweils 5-Gelenke-Summenscore.	109

3 Abstrakt

3.1 Deutscher Abstrakt

Hintergrund: Die fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) Xiralite® konnte in vorangegangenen Studien gute Korrelationen mit der MRT und Arthrosonographie in der Detektion von Inflammation bei verschiedenen Arthritisformen zeigen. Neben einer Studie zum Verlauf des FOI über 6 Monate (bei arthritischen Gelenkbeschwerden unterschiedlicher Ätiologie) fehlen weiterhin Studien zum längerfristigen Verlauf bei rheumatoider Arthritis (RA). Das Ziel dieser Arbeit war es, das Therapieansprechen bei Patienten mit früher, aktiver RA unter konventionellen DMARDs oder Biologika nach einem Jahr – im Vergleich zu Klinik, Laborparametern und Gelenkulterschall – mittels FOI zu analysieren.

Methoden: Die Daten von n=42 Patienten mit früher (Krankheitsdauer <2 Jahre) und aktiver RA (DAS28 >3,2), die bei Studienbeginn eine neue Therapie oder eine Eskalation erhielten, wurden für diese Studie herangezogen. Es wurden klinische (DAS28-BSG, 28-TJC, 28-SJC, HAQ, FFbH) und laborchemische (CRP/BSG, Rheumafaktor, ACPA) Parameter erhoben, sowie Gelenkulterschall (US7-Score) und FOI (Phase 1-3 und PrimaVistaModus (PVM)) bei Baseline und nach einem Jahr durchgeführt. Der ermittelte FOI-Summenscore (FOIAS), der sich aus der Summe des individuellen Score jedes Gelenks (Grad 0-3, insgesamt 0-90 bei 30 Gelenken) ergibt, wurde mit den klinisch betroffenen Gelenken, dem DAS28, dem Gelenkulterschall und den funktionellen Scores korreliert. Außerdem wurden explorative Analysen zum Erreichen verschiedener Endpunkte durchgeführt.

Ergebnisse: Der Summenscore der Phase 1 des FOI sank nach einem Jahr von einem Median von 5,0 auf 1,0 ($p=0,0021$). Diese Reduktion der Krankheitsaktivität zeigte sich auch bei der klinischen Untersuchung (Median 5,0 auf 1,0 (TJC) bzw. 0,0 (SJC); jeweils $p < 0,0001$). Für die Phasen 2, 3 und PVM wurde keine signifikante Reduktion der Summenscores nach einem Jahr beobachtet. Die Korrelationen von Xiralite® und Gelenkulterschall (für PIP 2,3, MCP 2,3, Handgelenk) ergaben initial gute Korrelationen v.a. der Phasen 1 und 2 mit PD-Mode Tenosynovitis ($r = 0,52/0,62$; $p < 0,001$); nach 12 Monaten zeigten sich jedoch keine signifikanten Korrelationen mehr für die FOI Phase 1 vs. Gelenkulterschall. In der Phase 1 zeigten Patienten mit $FFbH \geq 80\%$ bzw. $HAQ \leq 0,5$ nach einem Jahr einen deutlichen Rückgang des FOIAS (jeweils Median 9,0 auf 1,0; $p = 0,085$ bzw. $p = 0,017$) im Vergleich zu Non-Respondern ($FFbH < 80\%$; $HAQ > 0,5$).

Schlussfolgerung: Die Phase 1 im FOI zeigte ein signifikantes Therapieansprechen an und könnte daher hilfreich im Therapiemonitoring sein. Die anderen Phasen der FOI ergaben keine signifikanten Änderungen, möglicherweise aufgrund der Tatsache, dass bei knapp 48% der eingeschlossenen RA-Patienten noch eine anhaltend erhöhte Krankheitsaktivität ($DAS28 > 3,2$) vorhanden war. Die Bedeutung der FOI-Phasen sollte in breiter angelegten Studien evaluiert werden.

3.2 Englischer Abstrakt

Background: In first validation studies, the novel fluorescence optical imaging (FOI) Xiralite® already presented good correlations to magnetic resonance imaging (MRI) and musculoskeletal ultrasound (US) in the detection of inflammatory joint process in different forms of arthritides. However – besides of a short-term study of 6 months follow-up (patients with different forms of arthritides) – there is currently a lack of long-term follow-up studies in early, active rheumatoid arthritis (RA). We aimed to assess disease activity in early (disease duration <2 years), active (DAS28 >3,2) RA before and after one year of therapy (conventional and biologic DMARDs) – compared to clinical and laboratory parameters as well as US in order to analyze therapeutic response.

Methods: N=42 patients. with early and active RA with a need to initiate or change of therapy were enrolled in this study. They were observed by clinical (DAS28-ESR, 28-TJC, 28-SJC), functional (FFbH, HAQ), laboratory (CRP/ESR, rheumatoid factor, anti-citrullinated antibody) parameters, as well as by US (US7 score), and FOI (phases 1 to 3, PrimaVista mode (PVM)) at baseline and after 12 months. The FOI activity score (FOIAS) – a sum score based on individual joint scores from 0-3 in 30 joints per patient (range 0-90) – was correlated and compared with the clinically affected joints, DAS28-ESR, US and functional parameters. Explorative endpoint-analyses were assessed.

Results: FOI in phase 1 reduced from an initial sum score of a median of 5.0 to 1.0 (p=0.0021) after 12 months. Clinically affected joints decreased in the same time (median 5.0 to 1.0 (TJC) and 0.0 (SJC); p<0.0001). The other FOI phases (phases 2, 3, and PVM) were not reduced significantly. Xiralite® and US (PIP 2/3, MCP 2/3, wrist) showed initially good correlations especially of phase 1 and 2 with power Doppler positive tenosynovitis (r=0.52/0.62; p<0.001); after one year no correlations were found for phase 1 vs. US. The FOIAS of phase 1 reduced clearly after 12 months in patients with FFbH ≥80% and HAQ ≤0.5 compared to non-responders (each of a median of 9.0 to 1.0; p=0.085 and p=0.017).

Conclusion: Phase 1 of FOI is able to reflect therapeutic response and may be useful in therapy monitoring. The other phases did not show reduction after one year, which may be explained by the ongoing activity of 48% of the patients (DAS28 >3.2). The meaning of the FOI phases should be further investigated.

4 Einleitung

4.1 Rheumatoide Arthritis – ein Überblick

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch verlaufende, systemische Autoimmunerkrankung mit entzündlich-destruierendem Charakter, die vor allem die peripheren Gelenke betrifft und u.a. mit Gelenkschmerzen, -schwellungen und Einschränkung der Beweglichkeit einhergeht. Der Krankheitsverlauf gestaltet sich vielfältig und kann auch extraartikuläre Manifestationen beinhalten. Weltweit sind 0,5 – 1 % der erwachsenen Bevölkerung von einer RA betroffen, Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer. Durch den jahrzehntelangen Krankheitsverlauf erfahren die meisten Patienten eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität. Fast die Hälfte aller Patienten mit Rheumatoider Arthritis ist nach 10 Jahren Krankheitsdauer nicht mehr in der Lage, ihrem Beruf nachzugehen [1]. Um eine irreversible Gelenkzerstörung zu verhindern und den Patienten eine bessere Lebensqualität in Aussicht zu stellen, ist eine frühzeitige Diagnosestellung der RA mit sofortiger Therapieeinleitung nach dem „hit hard and early“-Prinzip erforderlich [2].

Epidemiologie

Die RA betrifft vor allem Patienten im mittleren Lebensalter. Frauen erkranken am häufigsten im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, Männer zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr. Es besteht eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit RA [3–5].

Pathogenese

Die Pathogenese der RA ist weiterhin nur unvollständig bekannt. Wichtigster pathologischer Faktor ist die Synovialitis, ausgelöst durch Infiltration von autoreaktiven T-Helferlymphozyten, B-Lymphozyten, dendritischen Zellen und Plasmazellen. Es kommt zur Bildung proinflammatorischer Zytokine und der Aktivierung von Komplementfaktoren. Das Zusammenspiel von Typ A-Synoviozyten (makrophagenähnliche Zellen) und Typ B-Synoviozyten (fibroblastenähnliche Zellen) führt zur Pannusbildung, einer Verdickung der Synovialis. Dieser Pannus führt durch infiltratives Wachstum zur Zerstörung des Gelenkknorpels [6–11].

Symptomatik

Leitsymptome der frühen RA sind der Befall der kleinen Gelenke, wie Handgelenke, Metacarpophalangeal- (MCP), proximale Interphalangeal- (PIP) und Metatarsophalangeal- (MTP) Gelenke seit mindestens sechs Wochen und eine Morgensteifigkeit über 60 Minuten, welche sich durch Bewegung bessert. Auch ein allgemeines Krankheitsgefühl mit grippeähnlichen

Symptomen kann geschildert werden. Tenosynovitiden z.B. der Beugesehnen gehören ebenso wie Synovitiden zu den Leitsymptomen der RA. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu typischen Deformierungen, wie der Ulnardeviation, verursacht durch Destruktion und folgender Subluxation der MCP-Gelenke, kommen. Weitere bekannte Veränderungen sind die „Schwanenhals-“ und die „Knopflochdeformität“, die durch Hyperextension und Flexion der jeweiligen PIP- und DIP-Gelenke entstehen. Extraartikuläre Manifestationen können bei der RA auftreten. Von Allgemeinsymptomen, wie Gewichtsverlust und Fieber bis zu schweren hämatologischen, kardialen, renalen oder neurologischen Problemen, können im gesamten Krankheitsverlauf jederzeit Symptome auftreten.

Klassifikation und Basisdiagnostik

Beim klinischen Verdacht auf eine Rheumatoide Arthritis sollten weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. Zum einen weisen die serologischen Parameter C-reaktives Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) auf eine systemische Entzündungsreaktion hin [12,13]. Darüber hinaus sollte die Bestimmung von Autoantikörpern, wie dem Rheumafaktor (z.B. RF-IgM) und dem Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (ACPA), erfolgen [14,15]. Außerdem liefern Röntgenaufnahmen der Hände und Füße möglicherweise weiteren Aufschluss über die Ursache der Beschwerden und dienen der Verlaufsbeobachtung [16–18]. Die Klassifikationskriterien des ACR und EULAR von 2010 sollen die frühe Diagnosestellung erleichtern, um Patienten schneller einer krankheitsmodifizierenden Therapie zuzuführen. Sie können bei klinischer Synovitis von mindestens einem Gelenk und bei nicht anderweitig erkennbarer Ursache für die Symptomatik angewandt werden. Sie umfassen die in Tabelle 1 beschriebenen Punkte.

A. Gelenkbeteiligung

1 Großes Gelenk	0
2 – 10 Große Gelenke	1
1 – 3 Kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	2
4 – 10 Kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	3
> 10 Kleine Gelenke (mit mind. 1 kleinen Gelenk)	5

B. Serologie

Negativer RF <i>und</i> negative ACPA	0
Niedrig positiver RF <i>oder</i> niedrig positive ACPA	2
Hoch positiver RF <i>oder</i> hoch positive ACPA	3

C. Akute-Phase-Proteine

Normales CRP <i>und</i> normale BSG	0
Abnormales CRP <i>oder</i> abnormale BSG	1
D. Dauer der Symptome	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des ACR/EULAR für Rheumatoide Arthritis (2010)

Die Bewertungspunkte der Kategorien A bis D werden addiert. Bei einem Ergebnis von ≥ 6 von 10 Punkten kann eine RA diagnostiziert werden. Anhand der immunologischen Parameter Rheumafaktor und ACPA kann die Erkrankung in eine seropositive oder seronegative Rheumatoide Arthritis eingeteilt werden. Sobald entweder RF oder ACPA positiv ist, kann eine seropositive Erkrankung diagnostiziert werden. Der Rheumafaktor ist ein Autoantikörper, der gegen das Fc-Fragment von körpereigenem Immunglobulin G (IgG) gerichtet ist. Er kommt in allen Immunglobulinklassen vor (IgM-, IgG-, IgA-RF) und meist wird der IgM-Isotyp zur Diagnostik herangezogen. Da dieser Parameter jedoch sehr unspezifisch ist und auch bei Gesunden vorkommen kann, dient er nicht als Suchtest für eine RA [14,19]. Der Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide hat – im Gegensatz zum Rheumafaktor – eine hohe Spezifität von über 95 %. Bei deutlich erhöhten Werten (> 25 Units/ml gelten als pathologisch) ist eine RA sehr wahrscheinlich. Bei zusätzlich vorkommendem pathologischen RF-IgM-Titer steigt die Sensitivität auf fast 90 % [19–21].

Therapie

Die Therapie und Betreuung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis sollte aus einem multidisziplinären Team aus Rheumatologen, Hausärzten, Physio- und Ergotherapeuten, Sozialarbeitern, Psychologen und anderen Berufsgruppen bestehen. Für die medikamentöse Behandlung stehen mehrere Medikamentengruppen zur Verfügung: Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAIDs), Glukokortikoide, konventionelle krankheitsmodifizierende Basistherapeutika (conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, csDMARDs) und Biologika (biologische DMARDs, bDMARDs) [16,22].

Die analgetisch und entzündungshemmend wirkenden NSAIDs werden heutzutage auf Grund der Nebenwirkungen bei dauerhafter Einnahme (u.a. Gastritis, peptische Ulzera, Nierenfunktionsstörungen) nur zurückhaltend eingesetzt. Sie sollten nur kurzzeitig bei Bedarf und nicht anderweitig kontrollierbarer Symptomatik Verwendung finden. Sie haben eine rein

symptomatische Wirkung; die Progression der Erkrankung kann durch den Einsatz von NSAIDs nicht verhindert werden.

Konventionelle synthetische Basistherapeutika (csDMARD) umfassen eine Gruppe von Medikamenten mit krankheitsmodifizierenden Eigenschaften. Ziel ist es, das Fortschreiten der Gelenkdestruktion zu verhindern. Die Wirkung der csDMARDs tritt jedoch in der Regel erst verzögert nach 4-16 Wochen ein. Methotrexat (MTX) gilt auf Grund seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit als Mittel der Wahl unter den csDMARDs. Es wird daher nach Ausschluss von Kontraindikationen als Ersttherapie empfohlen, wodurch bereits 20-30 % der Patienten in Remission gelangen. Bei weiterhin erhöhter Krankheitsaktivität sollte eine Eskalation der Therapie in Form einer Kombination von zwei konventionellen Basistherapeutika erfolgen, meist werden hierfür MTX in Kombination mit Leflunomid verwendet. In der Regel wird erst bei Versagen einer konventionellen Kombinationstherapie eine Therapie mit einem Biologikum (meist zusammen mit MTX) eingeleitet [22]. Bei ungünstigen Prognosefaktoren, die mit schweren Krankheitsverläufen einhergehen, können Biologika bereits frühzeitiger zum Einsatz kommen.

Die sogenannten Biologika stellen eine weitere Gruppe der Basistherapeutika dar. Hierbei handelt es sich um biotechnologisch hergestellte Antikörper, deren Ziel bestimmte Zelloberflächenmoleküle und Zytokine sind. Die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol und Etanercept antagonisieren das Zytokin TNF-alpha bzw. dessen Rezeptor. Dieses Zytokin initiiert normalerweise die Aktivierung der Akute-Phase-Proteine und führt somit zu einer Inflammationsreaktion. Der Einsatz von TNF-alpha-Inhibitoren führte in Studien zu einer Reduktion der röntgenologischen Gelenkdestruktion, zu einer verbesserten körperlichen Funktion, sowie zu einer gesteigerten Lebensqualität [23,24].

Andere Biologika wie Abatacept, Rituximab und Tocilizumab zeigen ein vergleichbares Ansprechen bei Rheumatoider Arthritis und können ebenso eingesetzt werden. Rituximab ist erst bei Versagen eines TNF-alpha-Inhibitor zugelassen. Allen Biologika gemeinsam ist ein erhöhtes Infektionsrisiko [25]. Biologika stellen nach Versagen der Kombinationstherapie von konventionellen DMARDs eine effektive Therapiemöglichkeit dar. Diese sollte in der Regel in Kombination mit MTX erfolgen. Eine Ausnahme bildet Tocilizumab, welches ein vergleichbares Ansprechen mit und ohne zusätzliche MTX-Therapie zeigte [26].

Neben den Basistherapeutika werden auch Glukokortikoide zur Reduktion der Krankheitsaktivität verwendet. Zu Beginn einer DMARD-Therapie kann ein vorübergehend erhöhter Bedarf an Glukokortikoiden bestehen, bis sich die volle Wirkung der Basistherapie entfaltet hat. Kurzzeitige Stoßtherapien können bei Krankheitsschüben für schnelle Besserung sorgen, sollten jedoch

schnellst möglich auf die Erhaltungsdosis von $\leq 7,5$ mg/Tag reduziert werden. Bei Langzeittherapie erhöht sich die Gefahr von Osteoporose, peptischen Ulzera (bei Kombination mit NSAIDs) und weiteren Komplikationen der Glukokortikoidtherapie [27].

Ein frühzeitiger Beginn mit einer Basistherapie innerhalb von sechs Monaten nach Symptombeginn verbessert die Langzeitprognose entscheidend. Die Krankheitsdauer bis zur Ersttherapie ist signifikant mit der Anzahl von Erosionen assoziiert [28]. Die Patienten leben zum Großteil über mehrere Jahrzehnte mit ihrer Erkrankung. Aus diesem Grund ist es von immenser Bedeutung, einer Gelenkdestruktion vorzubeugen, um die Lebensqualität langfristig zu erhalten. Die klassische krankheitsmodifizierende Therapie ist in der Lage, die radiologische Progression der Gelenkzerstörung zu hemmen [29].

4.2 Therapieziel und Therapiemonitoring bei Rheumatoider Arthritis

Das therapieziel für die Behandlung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis ist heutzutage die sogenannte Remission [30]. Diese liegt bei komplettem Fehlen von artikulärer oder extraartikulärer Entzündung, sowie fehlender immunologischer Aktivität vor. Um diesen Zustand auch in der klinischen Praxis feststellen zu können, wurde die ACR/EULAR-Definition für Remission bei Rheumatoider Arthritis 2011 entwickelt [31]. Zu jedem Zeitpunkt werden folgende Kriterien erhoben, die der Patient erfüllen muss:

- Anzahl schmerzhafter Gelenke ≤ 1
- Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1
- CRP ≤ 1 mg/dl
- Globales Patientenurteil (visuelle Analogskala von 0-100 mm) ≤ 1

Alternativ wird der Simplified Disease Activity Index (SDAI) erhoben, welcher für das Erfüllen einer Remission zu jedem Zeitpunkt bei $\leq 3,3$ liegt. Dieser setzt sich aus der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (von jeweils 28 Gelenken), des globalen Patienten- und des globalen Arzturteils (jeweils von 0-100 mm) und des CRP-Wertes (in mg/dl) zusammen. Aus der Summe dieser Parameter ergibt sich ein maximaler Score von 68. Ein SDAI von $\geq 3,4 - 11$ zeigt eine niedrige Krankheitsaktivität, von $\geq 11,1 - 26$ eine moderate und $\geq 26,1$ eine hohe Krankheitsaktivität an [32].

Einen weiteren wichtigen Marker zum Therapiemonitoring bildet der DAS28. Der DAS28 ist die modifizierte Version des DAS („disease activity score“), der in den 1980er Jahren von einer

holländischen Arbeitsgruppe entwickelt wurde, um die Krankheitsaktivität bei Rheumatoider Arthritis zu erfassen und zu objektivieren [33,34]. Die Validität dieses Scores konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden [34–41]. Im Verlauf wurden basierend auf dem DAS bzw. DAS28 von der EULAR bzw. ACR sog. Response-Kriterien entwickelt, sowie ein Cutoff für klinische Remission definiert [31,42,43]. Für den DAS28 werden von allen Gelenken nur 28 klinisch relevante Gelenke untersucht. Dazu zählen die Handgelenke, die Metacarpophalangealgelenke (MCP) 1-5, die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) 2-5, das Interphalangealgelenk (IP), sowie Ellbogen-, Schulter- und Kniegelenke beidseitig. Für die Berechnung werden die Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke, die Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität des Patienten (VAS 0-100 mm) und die BSG oder der CRP-Wert benötigt. Er kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt erhoben werden und bietet damit die Möglichkeit, ein Therapieansprechen zu erkennen. Bei einem DAS28-Wert $< 2,6$ liegt eine klinische Remission vor.

Bildgebende Diagnostik

Neben den genannten klinischen Aktivitätsscores werden zusätzliche diagnostische Mittel eingesetzt, um eine „echte“ Krankheitsremission zu erkennen. Ein frühes Erkennen von gesteigerter Krankheitsaktivität und von sog. Therapieversagern (engl. Non-Responder) bildet die Grundlage für eine gezielte Therapie. Der Stellenwert der bildgebenden Diagnostik wird dabei immer größer. Das konventionelle Röntgenbild gilt als bildgebendes „Basisverfahren“ der RA zur Erhebung des Ausgangsbefundes [44]. Bei einer konventionellen Röntgenuntersuchung können gleichzeitig mehrere Gelenke (z.B. der Hände) erfasst werden. Knöcherne Strukturen werden im Röntgenbild mit der höchsten Ortsauflösung im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren dargestellt. Durch jahrzehntelange Erfahrung in der konventionellen Röntgendiagnostik können Befunde mit etablierten Scoringmethoden quantitativ erhoben und im Verlauf als Vergleich herangezogen werden. Allerdings stellen die (wenn auch geringe) Strahlenbelastung und die fehlende Darstellung von Weichteilen wichtige Nachteile der Methode dar. Zudem können Erosionen des Knochens im Röntgenbild auf Grund des Summationsverfahrens unentdeckt bleiben. Nicht randständig gelegene Defekte können allenfalls als Pseudozysten detektiert werden, da keine Schnittbilder zur Verfügung stehen. Nicht zuletzt können knöcherne Veränderungen in Folge der Arthritis erst mit einer zeitlichen Verzögerung von 6-12 Monaten im Röntgenbild sichtbar gemacht werden [44].

Im Gegensatz dazu bietet die Magnetresonanztomographie (MRT) die Möglichkeit, Weichteilveränderungen zu einem Zeitpunkt darzustellen, an dem im Röntgenbild keine oder

höchstens indirekte Hinweise auf eine RA zu finden sind. Weichteilstrukturen werden in hochauflösender Qualität und dreidimensional dargestellt. Auch knöcherne Defekte, wie Zysten und Erosionen, werden früher als im Röntgen sichtbar [45]. Die MRT hat somit bei der frühen Diagnosestellung der RA einen großen Vorteil gegenüber dem konventionellen Röntgen. Nachteile sind jedoch der hohe Kosten- und Zeitaufwand und Kontraindikationen, wie Herzschrittmacher oder Platzangst, die eine MRT-Untersuchung unmöglich machen. Eine weitere Limitation des Verfahrens ist, dass kein kompletter Gelenkstatus in einer Sitzung dargestellt werden kann, stattdessen können nur einzelne Gelenkregionen untersucht werden [45].

Die bereits seit langem und weit verbreitete Anwendung des Röntgen, sowie die weniger kostenintensive Methodik sprechen damit weiterhin für eine konventionelle Basisdiagnostik mit dem Röntgenbild. Akute „Aktivitätsschübe“ der RA können mit dem konventionellen Röntgenbild jedoch nicht sichtbar gemacht werden.

Die Arthrosonographie hingegen ist in der Lage, akute Inflammation im Bereich peripherer Gelenke darzustellen [46]. Bei unklaren klinischen Befunden kann mit Hilfe der Sonographie gezielt nach pathologischen Veränderungen gesucht werden. Es ist eine kostengünstige, weit verbreitete Methode, die einen großen Einfluss auf therapeutische Entscheidungen haben kann. Für Patienten ist die Ultraschalluntersuchung risikofrei, unbegrenzt wiederholbar und mit weniger Unannehmlichkeiten verbunden als die Röntgen- oder MRT-Diagnostik. Mit Hilfe der Arthrosonographie können unter anderem Synovitis, Bursitis, Tendinitis, wie Paratenonitis und Tenosynovitis sowie Erosionen an der knöchernen Oberfläche dargestellt werden. Strukturen in oder hinter dem Knochen werden jedoch ausgelöscht. Des Weiteren besteht eine gewisse Untersucherabhängigkeit in der Durchführung des Gelenk ultraschalls. Durch die insgesamt vielfach angewandte Methodik entstehen hohe Gesamtkosten, die jedoch durch die Einsparung von aufwendigerer Bildgebung wie dem MRT relativiert werden [47].

In der frühen Erkrankungsphase kann außerdem die Gelenkszintigraphie Aufschluss darüber geben, ob eine entzündliche oder eher degenerative Erkrankung vorliegt. Durch die Anfertigung einer Mehrphasenzintigraphie können drei Phasen unterschieden werden: die Perfusionsphase (arterielle Phase), die Blutpoolphase (venöse Phase) und die Knochenstoffwechselphase. Für die Detektion von Arthritis dient insbesondere die Blutpoolphase, die entzündliche Prozesse darstellt. Die Knochenstoffwechselphase hingegen stellt länger bestehende Prozesse und somit eher degenerative Erkrankungen dar [48]. Die Gelenkszintigraphie hat jedoch aufgrund ihrer geringen Spezifität nur noch eine geringe Bedeutung in der Arthritisdiagnostik.

In den letzten Jahren wurde darüber hinaus eine weitere Bildgebung für Gelenkerkrankungen der Hände entwickelt. Es handelt sich um die fluoreszenzoptische Bildgebung Xiralite[®], die 2009 von Mivenion GmbH (Berlin) auf den Markt gebracht wurde. Fischer et al. konnten in präklinischen Studien anhand von Tiermodellen zeigen, dass die Fluorescence Optical Imaging (FOI)-Methode mit Hilfe des Farbstoffs Indocyaningrün in der Lage ist, Entzündung an Arthritis-induzierten Gelenken zu detektieren, wohingegen die Kontrollgruppe gesunder Mäuse keine signifikante Signalanreicherung im FOI hatte [49]. Histopathologisch gesicherte Arthritis zeigte auch bei Meier et al. erhöhte Signalintensität in der fluoreszenzoptischen Bildgebung [50]. Die gleichzeitige Erhebung von Röntgenbildern ermöglichte die Fusionierung von beiden Bildgebungsverfahren, um die anatomische Lokalisation der entzündlichen Veränderungen den Gelenken entsprechend zuzuordnen; diese Fusionsmethode ist aber derzeit noch in der Entwicklung.

Mit Hilfe des Farbstoffs Indocyaningrün wird beim Xiralite[®]-Verfahren die Durchblutung im Bereich der Gelenke beider Hände in einem sechs-minütigen Film dargestellt. Jegliche Veränderungen der Vaskularisation werden durch das FOI widergespiegelt. Es konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden, dass das Xiralite[®]-Verfahren auch beim Menschen in der Lage ist, Inflammation von betroffenen Gelenken anhand veränderter Vaskularisierung zu detektieren [51–56]. Werner et al. konnten in zwei vergleichenden Studien zeigen, dass die Befunde im FOI mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung, dem MRT (1,5 Tesla) und der Arthrosonographie gut übereinstimmen [51,52]. Insgesamt wurden in verschiedenen Studien für die Detektion von Synovitis mit dem FOI im Vergleich zur MRT Sensitivitäten zwischen 39-86 % und Spezifitäten zwischen 63-85 % gefunden [51,52,57,58]. Auch im Vergleich zum Gelenkulterschall konnte Xiralite mit einer Sensitivität zwischen 73-84% und einer Spezifität von 83-95% (für die verschiedenen Gelenkregionen der Hände) klinisch manifeste Inflammation detektieren [53]. Bei Werner et al. zeigte eine Kontrollkohorte von 46 Probanden ohne entzündliche Gelenkerkrankung in 95-99,5 % der Fälle unauffällige Xiralite[®]-Befunde [52].

4.3 Ziel der Studie

Um den Effekt der krankheitsmodifizierenden Therapeutika adäquat zu untersuchen, ist es von großer Bedeutung ein geeignetes Instrument zur Überwachung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens zu verwenden. Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen destruktiven Krankheitsverlauf, die insbesondere von einem frühzeitigen Beginn mit einer Biologikatherapie profitieren würden, sollten bereits zu Beginn der Erkrankung durch einen

entsprechenden (z.B. bildgebenden) Biomarker erkannt werden. Die Zeit zwischen Erstsymptomatik und dem Therapiebeginn mit einem individuell ausreichend wirksamen Medikament könnte somit drastisch verringert werden. Heutzutage erhalten die Patienten in der Regel zunächst zwei herkömmliche DMARDs, bevor mit einer Biologikatherapie begonnen wird. Hierbei kann ggf. wertvolle Zeit verloren gehen, in der die Krankheit weiterhin hochaktiv ist und möglicherweise zu irreversiblen Gelenkzerstörungen führt.

Die bisherigen Studien konnten zeigen, dass FOI in der Lage ist, Inflammation bei arthritischen Veränderungen der Hände verlässlich – im Vergleich zur MRT und Arthrosonographie – darzustellen [51–55,58]. Von großem Vorteil ist die nicht ionisierende Technik sowie die Möglichkeit, dass die Untersuchung von nicht-ärztlichem Personal durchgeführt werden kann und alle Gelenke beider Hände in einer Sitzung dargestellt werden. Mit einer Dauer von sechs Minuten (plus Vorbereitungszeit zur Anlage des venösen Zugangs) ist die Untersuchung verhältnismäßig kurz und für den Patienten gut tolerierbar. Die weitaus kostenintensivere MRT kann nicht für jeden Patienten mit arthritischen Beschwerden ermöglicht werden und ist darüber hinaus auch nicht flächendeckend verfügbar. Die Arthrosonographie ist zwar bereits relativ weit verbreitet, jedoch auch nicht jederzeit durchführbar und von längerer Untersuchungsdauer als das Xiralite[®]-Verfahren. Die Untersucherabhängigkeit und die damit notwendige Expertise sprechen also dafür, ein weiteres Bildgebungsverfahren zur Objektivierung der klinischen Befunde in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von rheumatischen Gelenkerkrankungen einzusetzen. Jedoch wurde bisher erst eine Studie zur Verlaufsuntersuchung mit dem Xiralite[®]-Verfahren durchgeführt. Meier et al. konnten eine Reduktion der Signalintensität bei klinischem Therapieansprechen zeigen [59]. Die Studie umfasste jedoch eine sehr heterogene Gruppe von verschiedenen Arthritis-Patienten, deren Verlauf lediglich über sechs Monate anhand einer computerbasierten Auswertung des Xiralite[®] und der MRT beobachtet wurde.

Primäres Ziel unserer Studie ist es daher, die Rolle der fluoreszenzoptischen Bildgebung im Therapiemonitoring zu untersuchen. Zusätzlich soll eine erste Einschätzung gemacht werden, inwiefern Xiralite[®] eine Aussage zum funktionellen Outcome von Patienten mit einer frühen RA liefern kann.

Eine Verlaufsbeobachtung über den Zeitraum von einem Jahr anhand einer Kohorte von frühen, aktiven RA-Patienten soll die Bedeutung der Bildgebung Xiralite[®] für den klinischen Gebrauch erfassen. In dieser Studie wird die Auswertung des Xiralite[®] nach der phasenweisen Auswertmethode von Werner et al. [51] zu zwei Zeitpunkten (Baseline und nach einem Jahr) durchgeführt. Dies beinhaltet die Einteilung des Xiralite[®]-Films in drei Phasen, mit

unterschiedlichem Anreicherungsverhalten des Farbstoffs. Zusätzlich führen wir die Phaseneinteilung fingerweise-betont durch und vergleichen diese Auswertungsmethode mit der ursprünglichen von Werner et al. Es wird vergleichend die klinische Untersuchung, die Arthrosonographie und das Röntgen der Hände hinzugezogen. Anhand der Fragebögen Health Assessment Questionnaire (HAQ) und Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) kann außerdem das funktionelle Outcome der Patienten erfasst werden.

FOI stellt bei Patienten mit arthritischer Inflammation deutliche Signalanreicherungen im Vergleich zu Gesunden dar [52]. Es ist von großem Interesse, ob im Krankheitsverlauf der RA unter Therapie Veränderungen mittels Xiralite[®] sichtbar gemacht werden können. Ein zusätzliches Ziel ist es zu schauen, ob sich die Veränderungen im Xiralite[®] bei Patienten mit gutem Therapieansprechen im Vergleich zu Patienten mit ausbleibendem Therapieerfolg unterscheiden. Eine Hypothese ist, dass die sog. klinischen Non-Responder anhand der Bildgebung im Verlauf der Erkrankung bei noch erhaltener Aktivität detektiert werden und dadurch zukünftig unter Anwendung von Xiralite[®] im klinischen Alltag einer rechtzeitigeren Therapiemodifikation zugeführt werden könnten. Außerdem sind wir in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, inwiefern Xiralite[®] eine erste Aussage zum funktionellen Outcome bei Rheumatoider Arthritis liefern kann.

Die fluoreszenzoptische Bildgebung nimmt bereits einen wichtigen Stellenwert in anderen Fachgebieten wie der Tumorchirurgie, der Augenheilkunde oder der Arthroskopie ein [60]. In der Diagnostik der inflammatorischen Gelenkerkrankungen kann es zur Komplementierung der bildgebenden Verfahren mit seinen technischen Vorzügen einen wichtigen Beitrag leisten.

5 Patienten und Methoden

5.1 Patienten und klinische Visiten

Diese Studie ist ein Teilprojekt (Nr. 7) des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projektes ArthroMark. Seit Anfang 2012 wurden insgesamt 48 Patienten mit einer frühen RA eingeschlossen. Nach ausführlicher Aufklärung gaben alle Patienten sowohl mündlich als auch schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin zur Studiendurchführung liegt vor (Antragsnummer EA1/193/10). Die Untersuchungen erfolgten in der Rheumatologischen Fachambulanz der Charité Mitte, Berlin, Deutschland. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine frühe Rheumatoide Arthritis, deren Krankheitsdauer max. 24 Monate betrug. Weitere Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war ein Therapiebeginn bzw. eine Therapieeskalation zu Studienbeginn. Dabei handelte es sich zumeist um eine Neueinstellung auf die Basistherapie mit Methotrexat. Außerdem wurden einige Patienten nach bereits eingetretenem Versagen der konventionellen Basistherapie auf ein Biologikum eingestellt.

Über einen Zeitraum von einem Jahr wurden die Patienten fünfmal zu folgenden Visitenzeitpunkten untersucht: bei der Baseline, nach 6 Wochen, nach 3 und 6 Monaten und nach einem Jahr. Darüber hinaus erfolgten bei Bedarf weitere Akutvisiten bzw. bei den meisten Patienten eine Zwischenvisite nach 9 Monaten, um deren Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen zu kontrollieren. Zu Studienbeginn wurden weitere klinisch-anamnestische Daten erhoben: Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, Symptombeginn, Vorerkrankungen und Allergien, Therapien auf Grund anderer Erkrankungen und Belastungen (Rauchen, Alkohol- und Drogenkonsum).

5.2 Untersuchungsmethoden

Bei jeder Studienvsiten wurden jeweils klinische, anamnestische und bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Außerdem wurden Laborparameter erfasst und Therapieänderungen dokumentiert.

5.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste die allgemeine körperliche Untersuchung der Patienten, sowie insbesondere die Erfassung von Gelenkschwellungen und Druckschmerzen. Dafür wurden 28 Gelenke untersucht und in Hinblick auf arthritische Weichteilschwellung und Druckschmerz

mit 0 = physiologischer Befund oder 1 = pathologischer Befund bewertet. Anhand einer visuellen Analogskala (VAS 0-100 mm) beurteilten die Patienten ihre Schmerzen und die globale Krankheitsaktivität. Die globale Krankheitsaktivität wurde zusätzlich vom untersuchenden Arzt auf einer visuellen Analogskala (VAS 0-100 mm) eingeschätzt. Darüber hinaus wurden bei jeder Visite das Befinden des Patienten und die Verträglichkeit der Medikation erfragt. Eventuelle Therapieänderungen und die Morgensteifigkeit der Patienten wurde dokumentiert.

5.2.2 Laborchemische Untersuchungen

Zur Abschätzung der Krankheitsaktivität wurden die laborchemischen Parameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) regelmäßig erhoben. Die BSG beschreibt die Sedimentation der Erythrozyten in Citratblut und wird nach der Westergren-Methode bestimmt. Das mit Natriumcitratlösung versetzte Vollblut kann nicht mehr gerinnen und die festen Bestandteile setzen sich langsam ab. Nach einer bzw. nach zwei Stunden wird von einer Millimetersäule der Überstand abgelesen. Normwerte sind für Frauen bis 30 mm/Stunde und für Männer bis 20 mm/Stunde. Durch die gesteigerte Agglomeration der Erythrozyten, beispielsweise bei Vorkommen von großen Plasmaproteinen im Rahmen von Entzündungen, ist die Senkungsgeschwindigkeit der festen Blutbestandteile erhöht. Somit finden sich zum Beispiel bei Autoimmunerkrankungen pathologische Werte der BSG [19]. Das CRP ist ein in der Leber gebildetes Akute-Phase-Protein, welches v.a. bei bakteriellen Infektionen nachzuweisen ist. Darüber hinaus finden sich jedoch auch bei chronischen Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen pathologisch gesteigerte Werte (Normwert: ≤ 5 mg/l bei Erwachsenen). Somit dient das CRP auch bei der RA als Verlaufs- und Aktivitätsparameter der Erkrankung [19].

Zur Diagnosestellung der RA werden – abgesehen von den klinischen Befunden und den Entzündungswerten CRP und BSG – auch immunologische Parameter hinzugezogen. In dieser Studie wurden der Rheumafaktor und die Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (ACPA), im Speziellen Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (Anti-MCV-Antikörper), bestimmt. Bei pathologisch gesteigerten Werten von einem der beiden Parameter (d.h. > 20 Units/ml für RF und/oder ACPA) wurden die Patienten als seropositiv definiert.

Zur Überwachung der Verträglichkeit von Medikamenten wurden weitere Laborparameter engmaschig überprüft, u.a. ALAT, ASAT und gamma-GT zur Kontrolle der Leberfunktion unter Methotrexat-Therapie.

5.2.3 Disease Activity Score - DAS28

Für diese Studie wurde der DAS28 Score mit der BSG oder dem CRP-Wert zur Überwachung der Krankheitsaktivität bei jeder Visite erhoben. Anhand der EULAR-Response-Kriterien kann der DAS28 in gute, mäßige und ausbleibende Besserung als auch in Remission eingeteilt werden [39,40]:

- DAS28 < 2,6 = klinische Remission
- DAS28 ≥ 2,6 bis ≤ 3,2 = niedrige Krankheitsaktivität
- DAS28 > 3,2 und ≤ 5,1 = moderate Krankheitsaktivität
- DAS28 > 5,1 = hohe Krankheitsaktivität

Außerdem wird auch die Verbesserung des DAS28 im Vergleich zum vorherigen Befund betrachtet. Wie aus der Tabelle 2 zu entnehmen ist, lässt sich durch die Differenz zum Vorbefund auf ein gutes, moderates oder fehlendes Ansprechen zurückschließen.

Aktueller DAS28	Differenz des DAS28 zum Ausgangswert		
	> 1,2	> 0,6 und ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	<i>Gutes Ansprechen</i>		
> 3,2 und ≤ 5,1		<i>Moderates Ansprechen</i>	
> 5,1			<i>Kein Ansprechen</i>

Tabelle 2: DAS28 Response Kriterien nach EULAR

5.2.4 Fragebögen

Zur Evaluation des funktionellen Outcomes der Patienten wurden bei den Studienvsiten mehrere Fragebögen erhoben, die den subjektiven Gesundheitszustand beschreiben. Hierunter der „Funktionsfragebogen Hannover“ (FFbH) und der „Health Assessment Questionnaire“ (HAQ). Letzterer wurde in den 1980er Jahren entwickelt und ist ein international anerkannter und validierter Score zur Messung der Funktionskapazität bei der RA [61,62]. Er enthält acht verschiedene Funktionsbereiche des Alltags und fragt den Bedarf von Hilfsmitteln und fremder Hilfe ab:

- Ankleiden und Körperpflege
- Aufstehen

- Essen und Trinken
- Gehen
- Hygiene
- Erreichen von Gegenständen
- Greifen
- andere Tätigkeiten

Die Fragen werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 vom Patienten eingeordnet: 0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit leichten Schwierigkeiten, 2 = mit großen Schwierigkeiten, 3 = kann nicht ausgeführt werden. Je kleiner das Ergebnis des HAQ-Scores ist, desto besser kommt der Patient im Alltag zurecht. Hohe HAQ-Werte hingegen sprechen für einen hohen Grad an Behinderung bei alltäglichen Tätigkeiten.

Der Funktionsfragebogen Hannover wurde in Deutschland entwickelt und liefert vergleichbare Ergebnisse zum HAQ [63,64]. Er umfasst Tätigkeiten aus dem täglichen Leben in Bezug auf die letzten sieben Tage, beispielsweise das Tragen oder Aufheben von Gegenständen sowie Ankleiden, Beweglichkeit, Hygiene und Selbstversorgung. Es gibt drei Antwortmöglichkeiten: 1 = ja; 2 = ja, aber mit Mühe; 3 = nein, oder nur mit fremder Hilfe. Die aktuelle Funktionskapazität des Patienten wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Funktionskapazität (\%)} = (\text{Erreichte Punktzahl} \times 100) : (2 \times \text{Anzahl der gültigen Antworten})$$

Die berechnete Funktionskapazität wird in vier Gruppen eingeteilt und bewertet:

- 100 % - 80 %: normale Funktionskapazität
- 70 % - 60 %: mäßige Funktionsbeeinträchtigung
- 60 % - 50 %: auffälliger Befund
- unter 50 %: klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung.

Für die Analysen zum funktionellen Outcome der Patienten wurde für den HAQ-Score die Grenze von $\leq 0,5$ gewählt, für die die Patienten als Responder zum Zeitpunkt der Abschlussvisite gelten. Für den FFbH wurde eine Funktionskapazität von ≥ 80 % bei der 12 Monatsvisite als erfolgreiches funktionelles Outcome gewertet.

5.2.5 Das Fluorescence Optical Imaging (FOI) - Verfahren Xiralite®

5.2.5.1 Hintergrund und Untersuchungsablauf

Das fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren Xiralite® (Xiralite® X4, Mivenion GmbH, Berlin, Deutschland, 2009) wurde bereits in mehreren Studien als bildgebendes Verfahren bei der RA, der Psoriasisarthritis (PsoA) sowie der Osteoarthritis (OA) untersucht [51–54,65]. Mit Hilfe des Fluorophors Indocyaningrün (ICG) kann pathologisch gesteigerte Vaskularisation detektiert werden. Durch die erhöhte Dichte an Gefäßen und der erhöhten Kapillarpermeabilität reichert sich der Farbstoff insbesondere in entzündeten Bereichen an. Da der Farbstoff Jod enthält, sollten die Schilddrüsenwerte vor der Anwendung überprüft und eine Überfunktion ausgeschlossen werden. ICG ist im Blut an Plasmaproteine gebunden und die Ausscheidung erfolgt über die Leber.

Die LED-Beleuchtung des Bildgebungssystems Xiralite® regt das Fluorophor mit einer Wellenlänge von ca. $\lambda = 740$ nm an. Die emittierten Photonen werden schließlich durch eine NIR (near infra red) -sensitive Kamera detektiert. Die Hände der Patienten werden in einer vorgeformten Schale platziert, sodass die Finger gespreizt liegen. Ein Vorhang hält von außen eindringende Lichtstrahlen ab. Die Bildaufnahme wird gestartet und das ICG nach ungefähr zehn Leeraufnahmen intravenös in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht appliziert. Dabei wird über eine Periode von sechs Minuten jede Sekunde ein Bild aufgenommen, insgesamt also 360 Bilder. Die integrierte Software XiraView 3.6 führt abschließend eine Bildkorrektur durch, um Hintergrund- und Beleuchtungsartefakte zu minimieren. Danach steht der Film, bestehend aus 360 Bildern, sowie ein Summenbild, der PrimaVistaModus (PVM), welches aus den Bildern 1-240 erstellt wird, für die Auswertung zur Verfügung.

Zur Bilddarstellung wird ein Farbschema verwendet, in dem blau und grün ein minimales Signal anzeigen, gelb mittlere Intensität, rot hohe und weiß maximale Signalanreicherung darstellt. Vor der Auswertung der Bilder sollte die korrekte Einstellung des Gains (Helligkeitsfenster) kontrolliert und gegebenenfalls angepasst werden. Dabei gilt, dass im PVM-Bild die Fingerbeeren oder ein betroffenes Gelenk rote Signalanflutung aufzeigen sollen. Das Helligkeitsfenster sollte zwischen 20.000-50.000 Einheiten (AU) liegen. Wenn eine Gain-Korrektur vorgenommen wurde, werden auch die Bilder in der Filmdarstellung mit dem entsprechenden Gain ausgewertet [66].

5.2.5.2 Auswertung der Bilder (statische Methode)

Für die Bildinterpretation wurde die publizierte phasenweise Auswertungsmethode von Werner et al. angewandt [51]. Es erfolgt eine Einteilung des Films in drei Phasen. *Phase 1* umfasst alle Bilder vom Beginn der Untersuchung bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine deutliche, starke Anreicherung in den Fingerbeeren zu sehen ist (*Anflutungsphase*). Zur Befundung wird das letzte Bild (vor Abflutung des Farbstoffs) eingestellt. Die darauffolgende Sequenz stellt *Phase 2* dar. Sobald alle weißen Signale aus den Fingerbeeren verschwunden sind, sich die flächenhafte Anreicherung in den Fingern aufgetrennt hat und der Farbstoff damit nach proximal verteilt hat (*Verteilungsphase*), kann die Bildnummer notiert und die Phase ausgewertet werden. Es folgt zum Schluss die *Phase 3*, in der keine roten Signale mehr in den Fingerbeeren zu sehen sind (*Abflutungsphase*). Unabhängig von der beschriebenen Phaseneinteilung des Films wird noch das Summenbild im sogenannten PrimaVistaModus (PVM) befundet. Hier müssen keine manuellen Einstellungen vorgenommen werden, sondern das Bild wird von der XiraView-Software automatisch erstellt.

Zur Beurteilung der Gelenkregionen wird ein semiquantitativer Score angewandt. Dabei wird die Signalanreicherung in der betroffenen Region nach Farbintensität und Größe beurteilt:

- 0 = keine Signalanreicherung, 0 % der Fläche der Gelenkregion betroffen
- 1 = geringe Anreicherung, 0 - 25 % der Fläche der Gelenkregion betroffen
- 2 = mäßige Anreicherung, 25-50 % der Fläche der Gelenkregion betroffen
- 3 = starke Anreicherung, > 50 % der Fläche der Gelenkregion betroffen

In jeder Phase (1-3) sowie im PVM wurden die Gelenke beider Hände (Handgelenk, MCP 1-5, PIP 2-5, DIP 2-5, IP; insgesamt 30 Gelenke pro Patient) nach dem obigen Score befundet. Daraus ergibt sich ein Summenscore für jede Phase (fluorescence optical imaging activity score = FOIAS) auf einer Skala von 0-90. Darüber hinaus wurden die Summenscores der linken und rechten Hand jeweils einzeln betrachtet.

5.2.5.3 Fingerweise Auswertung

Zusätzlich zur herkömmlichen, oben beschriebenen Auswertungsmethode von Werner et al., die wir in dieser Arbeit „statische Auswertung“ nannten, wurde eine fingerweise-betonte Auswertung (im Folgenden „fingerweise“ genannt) durchgeführt. Die Phaseneinstellung erfolgt nach dem gleichen Muster wie bei der statischen Methode. Allerdings wird jeder Finger einzeln betrachtet

und die Phase pro Finger getrennt eingestellt. Die jeweilige Bildnummer wird notiert. Dann können alle Gelenke eines Fingers beurteilt werden. Das Handgelenk ist keinem Finger fest zugeordnet; es wird mit dem jeweils zuletzt an- bzw. abgefluteten Finger ausgewertet. Somit wird gewährleistet, dass das Handgelenk in seiner Intensität nicht überbewertet wird. Für die Phase 1 bedeutet das, dass mit dem am spätesten angefluteten Finger auch das Handgelenk bewertet wird. In Phase 2 ist der Finger maßgebend, welcher am spätesten keine Weißanteile mehr hat. Für Phase 3 sollten schließlich in keiner Fingerbeere mehr rote Signale zu sehen sein, dann ist die Einstellung für die Bewertung des Handgelenks korrekt. Die Auswertung des PVM wurde in der statischen Auswertmethode von Werner et al. unverändert ausgewertet.

5.2.5.4 Entwicklung des Bildnummer-Score

Für jede Phase wurde die Bildnummer (entsprechend der Sekundenzahl) für den Zeitpunkt im Film notiert, an dem der Befund erhoben wurde. Bei der statischen Auswertung ergibt sich für jede Phase eine Bildnummer für die linke sowie die rechte Hand. Bei der fingerweisen Auswertung erhält jeder Finger eine einzelne Bildnummer für jede Phase. Basierend auf der klinischen Beobachtung, dass die Anflutung über hochaktive Gelenke hinaus nur schlecht gelingt, entstand die Hypothese, dass es bei hoher Krankheitsaktivität zu einer schlechteren Verteilung des Fluoreszenzfarbstoffes kommen kann (s. Erläuterungen in Kapitel 8.1). Es wurde ein weiterer Score definiert, der das Verhältnis zwischen Phaseneinstellung (Bildnummer) und Höhe des Summenscores beschreibt. Dieser Score wurde beispielhaft für Phase 1 ermittelt, die zwischen Bildnummer 1 und 100 eingestellt wird. Die jeweilige Bildnummer kann so in Bezug zum Film eingeordnet werden, was die folgende Formel widerspiegelt:

$$\text{Bildnummer-Quotient} = (\text{Bildnummer}/100) + 1$$

Dieser Bildnummer-Quotient wird mit dem eigentlichen Summenscore der Xiralite[®]-Auswertung multipliziert, sodass der Bildnummer-Score berechnet werden kann:

$$\text{Bildnummer-Score} = \text{Bildnummer-Quotient} * \text{Summenscore}$$

5.2.6 Konventionelles Röntgen

Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) bei Verdacht auf RA wurden vor Therapiebeginn konventionelle Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße in zwei Ebenen in posterior-anteriorer (p.a.) Aufnahmetechnik durchgeführt [44]. Bereits

vorliegende Aufnahmen durften bei Studieneinschluss nicht älter als 3 Monate sein, ansonsten wurden sie nicht in die Analyse aufgenommen. Zur Verlaufsbeobachtung wurden nach 12 Monaten erneut Röntgenbilder der Hände und Vorfüße veranlasst. Die Befunde wurden im Hinblick auf indirekte und direkte Arthritiszeichen analysiert. Erosionen stellen das wichtigste direkte Arthritiszeichen dar. Diese können unter Umständen auch nur als sogenannte „Signalzysten“ sichtbar werden, wenn sie orthograd angeschnitten werden. Auch Gelenkspaltverschmälerungen, Mutilationen und Ankylose zählen zu den direkten Zeichen. Zu den indirekten Arthritiszeichen gehören die Weichteilzeichen und das Kollateralphänomen. Letzteres beschreibt die gelenknahe Osteoporose und stellt sich bandförmig im Röntgenbild dar. Weichteilzeichen sind spindelförmige Verbreiterungen des Weichteilmantels um das Gelenk. An den MCP bzw. MTP-Gelenken werden Weichteilschwellungen durch den vergrößerten Abstand der Köpfchen der Metacarpalia bzw. Metatarsalia sichtbar [44].

5.2.7 Gelenkulterschall

5.2.7.1 Erhebung des sonographischen US7-Score

Die sonographische Untersuchung erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher nach standardisierten Richtlinien der European League against Rheumatism (EULAR) [67]. Anhand des standardisierten US7-Scores wurde bei jeder Studienvisite die klinisch dominierende Hand bzw. der dominierende Vorfuß (hinsichtlich Druckschmerz bzw. Schwellung) sonographisch untersucht [68]. Dabei wurden das Handgelenk, die Fingergelenke MCP 2/3, PIP 2/3, sowie MTP 2 und 5 des Vorfußes untersucht. Die sonographische Darstellung erfolgte in zwei verschiedenen Modi: B-Mode (Brightness = Schwarz-Weiß-Bild) bzw. Greyscale-Ultraschall (GSUS) und Power-Doppler-Mode (PD-Mode). Mittels PD-Mode wird Vaskularisation und damit inflammatorische Aktivität darstellt.

Der sonographische Befund für Synovitis im B-Mode wurde als semiquantitativer Score erhoben:

- 0 = unauffälliger Befund
- 1 = milde Synovitis (marginale Synovialisproliferation bzw. Flüssigkeitsansammlung unterhalb der Gelenkkapsel)
- 2 = moderate Synovitis (Gelenkkapsel parallel zum Gelenk angehoben mit intraartikulärer Synovialisproliferation bzw. Flüssigkeitsansammlung)
- 3 = ausgeprägte Synovitis (Gelenkkapsel großflächig konvex angehoben mit intraartikulärer Synovialisproliferation bzw. Flüssigkeitsansammlung)

Erosionen und Tenosynovitis/Paratenonitis wurden ebenfalls im B-Mode untersucht, jedoch nur binär als vorhanden (1) oder fehlend (0) dokumentiert.

Im PD-Mode wurden die Gelenke ebenfalls auf Synovitis und Tenosynovitis/Paratenonitis hin untersucht und von Grad 0 bis Grad 3 eingeteilt:

- 0 = keine intraartikulären Farbsignale
- 1 = bis zu 3 intraartikuläre Farbsignale oder 2 einzelne und 1 konfluierendes Signal
- 2 = Farbsignale übersteigen Grad 1, jedoch < 50% der intraartikulären Fläche betroffen
- 3 = $\geq 50\%$ der intraartikulären Fläche mit Farbsignal gefüllt

Wie in Abbildung 1 dargestellt, wurden die Gelenke in verschiedenen Ebenen sonographisch untersucht. Für die Detektion von Synovitis und Tenosynovitis wurde das Handgelenk dorsomedian (*engl.* midline), palmomedian und ulnar dargestellt, die Fingergelenke von palmar und dorsal. Die Zehengrundgelenke wurden von dorsal auf Synovitis untersucht. Erosionen wurden an den Fingergelenken immer von dorsal und palmar und zusätzlich am MCP 2 von radial aufgesucht. Am Fuß erfolgte die Untersuchung auf erosive Veränderungen von dorsal und plantar, sowie zusätzlich von lateral für MTP 5. Abschließend wurde aus der Summe des Synovitis-Scores im B-Mode (0-27) und PD-Mode (0-39), der Summe des Tenosynovitis/Paratenonitis-Scores im B-Mode (0-7) und PD-Mode (0-21) sowie der Erosionen (0-14) der sog. US7-Score errechnet.

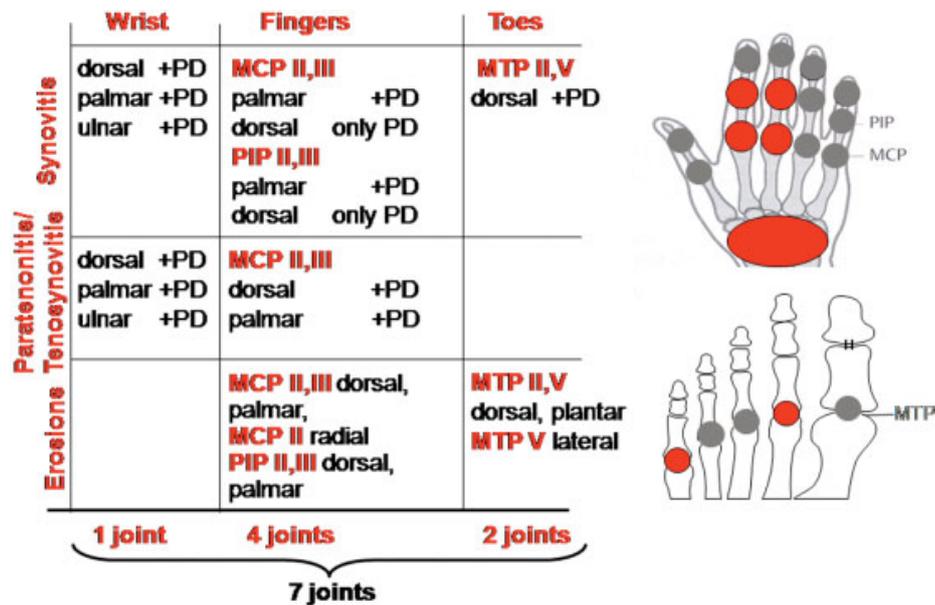


Figure 1. Gray-scale ultrasound (US) and power Doppler (PD) US performed for synovitis, tenosynovitis/paratenonitis, and erosions from the dorsal, palmar, and ulnar aspects of the wrist, metacarpophalangeal (MCP), proximal interphalangeal (PIP), and metatarsophalangeal (MTP) joints.

Abbildung 1: US7-Score – GSUS und PDUS der verschiedenen Gelenkregionen, Darstellung der Untersuchungsmodalität (z.B. dorsal, palmar, ulnar, radial) (Quelle: Backhaus et al. [68])

5.3 Xiralite® im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren und klinischen Parametern

5.3.1 Xiralite®, klinische Parameter und Gelenkuntersuchung

Als klinische Parameter wurden der DAS28 (mit BSG bzw. CRP berechnet) und seine einzelnen Komponenten (Anzahl druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke; VAS des Patienten zur globalen Krankheitsaktivität und BSG bzw. CRP) zum Vergleich mit Xiralite® herangezogen und mit den Ergebnissen der phasenweisen Auswertung korreliert. Für den Vergleich der Gelenkuntersuchung wurde zum einen der Summenscore des FOI und zusätzlich die Summe aller betroffenen Gelenke herangezogen. Bei beiden Auswertungen wurden die DIP-Gelenke ausgeschlossen, da sie in der klinischen Gelenkuntersuchung nicht erhoben wurden. Ein Gelenk gilt im Xiralite® als betroffen bei einem Wert > 0. Die Berechnungen wurden jeweils getrennt für Schwellung und Druckschmerz durchgeführt.

5.3.2 Xiralite® und Gelenkulterschall

Zur besseren Vergleichbarkeit von Ultraschall und Xiralite®-Untersuchung wurde der US7-Score

in dieser Studie weiter modifiziert. Die Gelenke der Füße wurden ausgeschlossen, sodass der Summenscore aus den fünf Gelenken der untersuchten Hand besteht. Weiterhin wurde von den bis zu drei verschiedenen Schnittebenen eines Gelenkes (z.B. dorsomedian, ulnar, palmomedian im Bereich des Handgelenkes) nur der jeweils höchste Wert herangezogen. Dadurch gibt es entsprechend dem FOI-Score für jedes untersuchte Gelenk einen Scorewert. Die Summe dieser Einzelwerte ergab dann den sogenannten 5-Gelenke-Summenscore im Ultraschall. Darüber hinaus wurden auf Grundlage dieser einzelnen Scores auch die Gelenkebenen betrachtet und getrennt mit dem Xiralite[®] verglichen. Als Gelenkebene gilt beispielsweise die PIP-Ebene mit den Gelenken PIP 2-5. Das Handgelenk wurde einzeln betrachtet.

5.3.3 ROC-Analysen

Aufgrund der geringen statistischen Power wurden die im Folgenden erläuterten ROC-Analysen rein explorativ durchgeführt und lediglich im Anhang der Arbeit exemplarisch aufgeführt. Statistisch gesehen ist eine Bewertung der Ergebnisse nur explorativ und nicht allgemeingültig möglich.

Zur Bewertung der Aussagekraft des Xiralite[®] in Bezug zu verschiedenen Endpunkten führten wir eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse durch, die auch Grenzwert-optimierungskurve genannt wird. Die ROC-Kurve stellt die Richtig-Positiv-Rate und die Falsch-Positiv-Rate für die Vorhersagbarkeit eines Endpunktes gegenüber. Für die jeweiligen Summenscores des Xiralite[®] wurden die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen des Endpunktes (z.B. Direktzeichen im Röntgenbild bei Studienende) mit der beobachteten Anzahl des Ereignisses verglichen. Dadurch können die Richtig-Positiv-Rate und die Falsch-Positiv-Rate berechnet und als ROC-Kurve aufgetragen werden. Die AUC („area under the curve“) einer ROC-Kurve beschreibt die Güte des Klassifikators, d.h. ob beispielsweise der Xiralite[®]-Summenscore den Endpunkt „radiologische Direktzeichen“ differenzieren kann. Eine AUC von 1,00 beschreibt eine perfekte Differenzierung, eine AUC von 0,5 hingegen eher die zufällige Unterscheidung zweier Punkte. Die ROC-Kurven wurden zur Analyse der Xiralite[®]-Summenscores im Hinblick auf die Fragebögen HAQ und FFbH, dem DAS28 (BSG), sowie dem Vorhandensein von Direktzeichen im Röntgen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung berechnet. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05, woraus sich ein Konfidenzintervall (KI) von 95% ergab.

5.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte durch Frau Lien Le unter Supervision von Herrn Professor Mansmann des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hierfür wurde das Programm „R“ verwendet. Anhand von deskriptiver Statistik wurden die Eigenschaften der Studienpopulation sowie der bildgebenden Methode Xiralite® und der Gelenkuntersuchung analysiert. Darüber hinaus wurden verschiedene klinische sowie funktionelle Endpunkte mit den Xiralite®-Scores assoziiert („Endpunktanalysen“). Für die Vergleiche zwischen Xiralite® und den klinischen Daten bzw. den Ultraschallscores wurden Korrelationsanalysen mit Spearman- bzw. Kendall-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. In den Korrelationstabellen sind die zu korrelierenden Parameter in der Diagonalen aufgetragen. Der entsprechende Korrelationskoeffizient und p-Wert bzw. die dazugehörige graphische Darstellung findet sich in dem Schnittpunkt zweier gedachter Linien (in der Horizontalen und Vertikalen), die von den jeweiligen Parametern ausgehen.

Weiterhin wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) mit Berechnung der AUC (area under the curve) und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle bestimmt. Die Vereinheitlichung und deskriptive Analyse der Therapiedaten wurde durch mich, Lisa Sprenger, durchgeführt. Weiterhin übernahm ich die Analyse der Xiralite®-Daten auf Gelenkebene.

Das statistische Signifikanzniveau wurde unterteilt in vier Gruppen und in den Korrelationstabellen wie folgt deklariert:

. = $p < 0,1$

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,001$

6 Ergebnisse

6.1 Patientencharakteristika

Für die Analyse konnten von den ursprünglich insgesamt 48 eingeschlossenen Patienten nur die Daten von 42 Patienten herangezogen werden. Aufgrund von zu niedriger Krankheitsaktivität zum Baseline-Zeitpunkt, falschen Follow-up-Visitenzeitpunkten oder zurückgezogener Einverständniserklärung wurden sechs Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Von den genannten 42 Patienten wurde die Studie von 35 Patienten nach einem Jahr vollständig abgeschlossen. Bei den anderen sieben Patienten wurde mindestens die Abschlussvisite gar nicht, oder nur unvollständig durchgeführt, oder die Studie bereits früher abgebrochen.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die wichtigsten Parameter der Baseline-Untersuchung für die eingeschlossenen 42 Patienten. Die untersuchte Patientenkohorte in dieser Studie bestand aus Patienten mit einer frühen RA (Krankheitsdauer < 2 Jahren), deren mittlere Krankheitsdauer von der Erstdiagnose bis zum Einschluss in die Studie 2,39 (SD 4,74) Monate betrug. Der Symptombeginn war im Durchschnitt bereits 15,36 (SD 14,28) Monate vor Studienbeginn. Von den 42 eingeschlossenen Patienten wurden bei der Baseline-Untersuchung ca. 48 % als seropositiv und 52 % als seronegativ für Rheumafaktor und/oder ACPA diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter zum Diagnosezeitpunkt lag bei ca. 53 Jahren. Zehn Patienten hatten eine sogenannte Late onset Rheumatoide Arthritis (LORA). 69 % der Patienten waren weiblich.

		Mittelwert (SD)	Median (Min; Max)	Anzahl der Patienten / Gesamt (% von Gesamtanzahl)	Vorhandene Patientendaten
Alter	zum Zeitpunkt der Diagnose	52,75 (13,65)	52,28 (22,15;73,96)		42
	zum Zeitpunkt des Studienbeginns	52,93 (13,67)	52,58 (22,23;74)		42
	Anzahl Patienten \geq 65 Jahre (LORA)			10/42 (23,81%)	42
	Anzahl Patienten < 65 Jahre			32/42 (76,19%)	42
Geschlecht	männlich			13/42 (30,95%)	42
	weiblich			29/42 (69,05%)	42
Krankheitsdauer	Dauer von Erstdiagnose bis zum	2,39 (4,74)	0,69 (0;23,75)		42

	Studieneinschluss (in Monaten)				
	Symptombdauer insgesamt (in Monaten)	15,36 (14,28)	9,96 (1,56;54,0)		41
DAS28	DAS28-BSG	5,45 (1,06)	5,39 (3,55;7,57)		41
	DAS28-CRP	4,91 (1,11)	4,97 (3,02;6,77)		37
Laborpara- meter	BSG (mm/1h)	37,34 (21,22)	34 (8;95)		41
	CRP (mg/l)	15,13 (17,04)	8,8 (0;66,52)		38
Klinische Untersuchung	Anzahl geschwollener Gelenke	6,12 (4,56)	5 (1;20)		42
	Anzahl schmerzhafter Gelenke	9,81 (7,52)	7 (1;25)		42
VAS (0-100 mm)	Patient	56,31 (20,48)	50 (5;100)		42
	Arzt	54,42 (16,02)	55 (30;90)		26
Rheuma- faktor	seronegativ			22/42 (52,38%)	42
	seropositiv			20/42 (47,62%)	42
	Rheumafaktor IgA (U/ml)	86,28 (159)	8,55 (0,1;500)		40
	Rheumafaktor IgG (U/ml)	2,8 (NA)	2,8 (2,8;2,8)		1
	Rheumafaktor IgM (U/ml)	64,12 (109,61)	12,25 (0,1;500)		42
ACPA (anti-MCV- Antikörper)	Level (U/ml)	244,99 (387,35)	23,8 (0,1;1000)		42
	negativ			20/42 (47,62%)	42
	positiv			5/42 (11,9%)	42
	hochpositiv			17/42 (40,48%)	42

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation bei der Baseline-Visite

6.2 Therapie über Studienverlauf

6.2.1 Basistherapie

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfolgte eine Therapieeskalation (Einschlusskriterium). Diese umfasste entweder den Beginn einer konventionellen Basistherapie (ca. 81 % der Patienten)

bei bisher unbehandelten Patienten, die Kombination von zwei Wirkstoffen der csDMARDs (ca. 5 %) oder die Umstellung der Therapie auf ein Biologikum bzw. bDMARD (ca. 5 %). Die Patienten der letzten beiden Gruppen haben bereits eine nicht ausreichende Therapie mit einem oder mehreren csDMARDs vor Studienbeginn erhalten. Aus unterschiedlichen Gründen wurde die Therapie bei vier Patienten erst verzögert eingeleitet bzw. auf ein Biologikum eskaliert. Einer der Patienten begann erst im Monat 6 mit einer Basistherapie. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Therapiemodalitäten der eingeschlossenen 42 Patienten bei Studienbeginn.

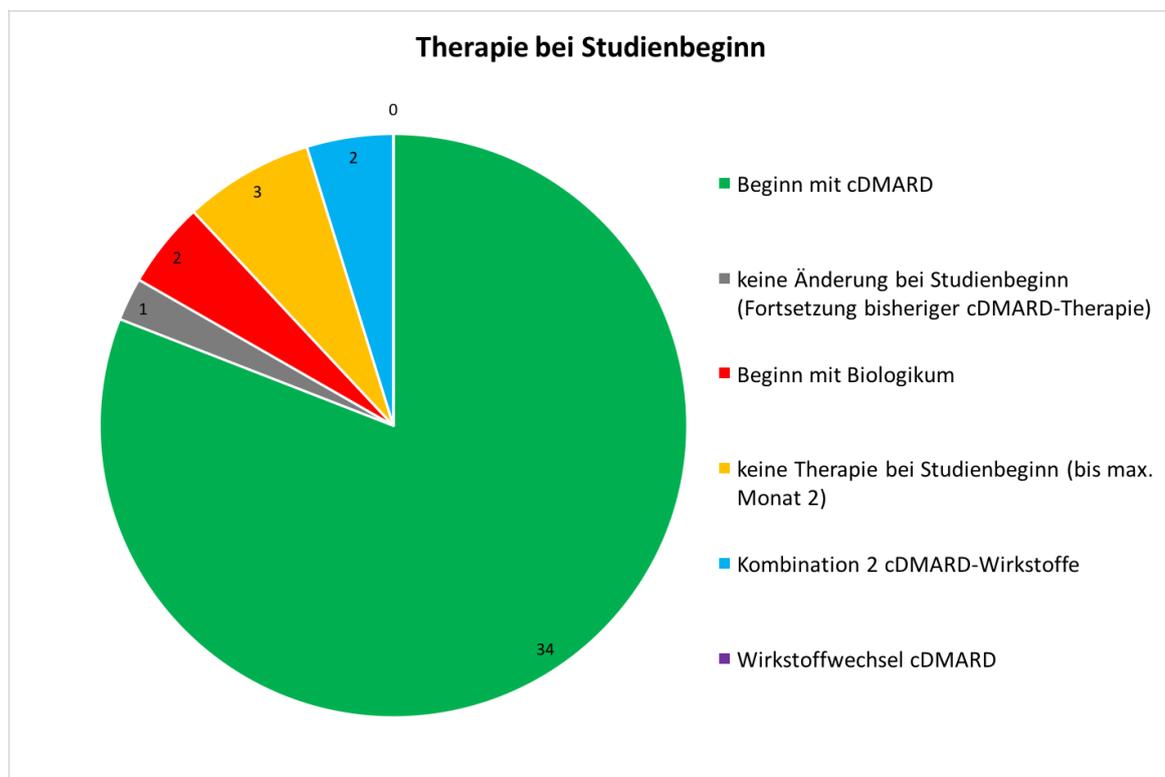


Abbildung 2: Therapie bei Studienbeginn (n = 42 Patienten)

Tabelle 4 listet den Therapieverlauf für die eingeschlossenen 42 Patienten auf. Therapieänderungen im Studienzeitraum beziehen sich zum einen auf eine Dosis- oder Wirkstoffänderung, zum anderen auf den Wechsel von der konventionellen Basistherapie auf ein Biologikum. Insgesamt konnte mit der einfachen csDMARD-Therapie bei 21 Patienten (von anfangs 34 Patienten, d.h. ca. 62 %) ein Therapieansprechen erreicht werden. Eine Therapieeskalation in Form einer Kombinationstherapie von zwei csDMARDs erfolgte bei 11 Patienten. Acht Patienten begannen im Studienverlauf mit einem Biologikum, insgesamt erhielten somit 10 Patienten ein biologisches DMARD in dieser Studie. Außerdem erfolgten im

Verlauf der Studie vor allem bei den konventionellen Basistherapeutika Dosisanpassungen. Dabei handelte es sich zumeist um Dosissteigerungen aufgrund von anhaltender oder steigender Krankheitsaktivität. Die Gründe für die Therapieänderungen nach der Baseline-Visite sind in Abbildung 3 dargestellt. Mit Abstand am häufigsten wurde eine Basistherapie aufgrund von erhöhter Krankheitsaktivität modifiziert. Jedoch führten auch Nebenwirkungen der Medikamente dazu, dass ein anderer Wirkstoff oder eine reduzierte Dosis verabreicht wurde.

		Anzahl der Patienten
Dauertherapie csDMARD		21
Kombination von 2 csDMARDs (mind. 1 als Dauertherapie)		11
Änderung des csDMARD-Wirkstoffes		5
Neubeginn csDMARD im Verlauf		3
Beginn Biologikum im Verlauf		8
Dauertherapie Biologikum		2
Beginn Biologikum nach Studienende		4
keine Therapie (csDMARD / bDMARD) im Verlauf		4
Dosisveränderungen csDMARD / bDMARD	Dosissteigerung	16
	Dosisreduktion	12

Tabelle 4: Therapien im Studienverlauf ab Monat 1 (n = 42 Patienten); Mehrfachnennungen sind möglich.

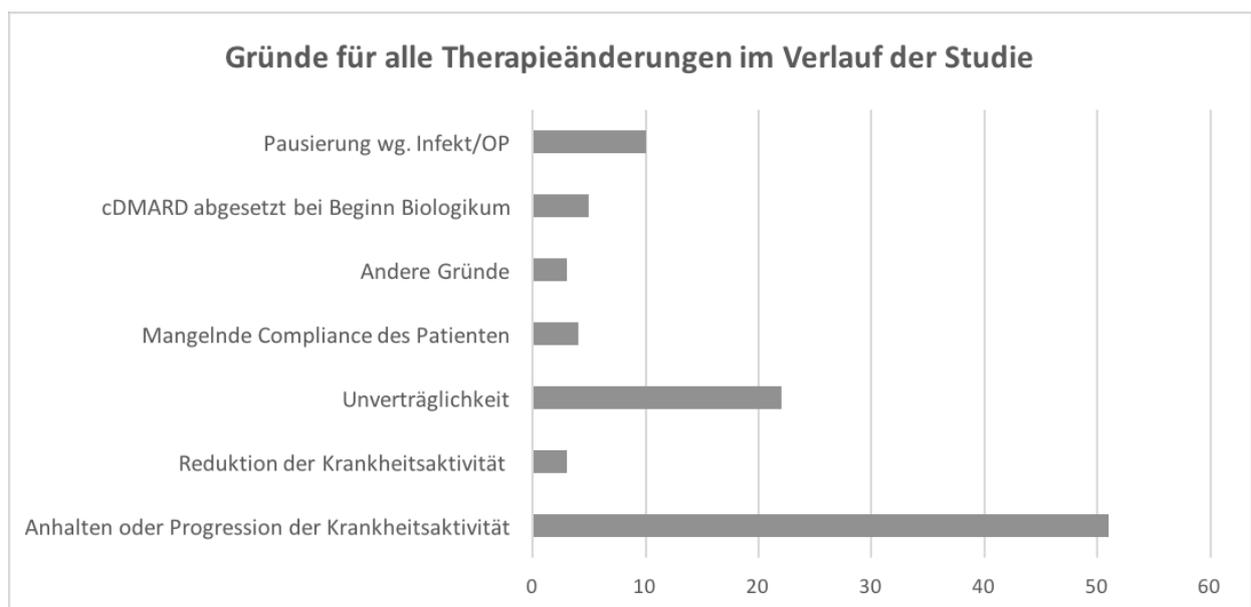


Abbildung 3: Gründe der Therapieänderungen nach der Baseline über den gesamten Verlauf der Studie (in %)

6.2.2 Glukokortikoidtherapie

Zur Unterstützung der Basistherapie erhielten – bis auf eine Ausnahme – alle Patienten vorübergehend oder dauerhaft Glukokortikoide. Etwa 45 % (n = 19) wurden initial und ca. 24 % (n = 10) im Verlauf der Studie kurzfristig mit einer erhöhten Dosis (> 10 mg; sogenannte „Stoßtherapie“) behandelt. Diese wurde je nach Dosis innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach einem Reduktionsschema reduziert, bis die Patienten bei einer Erhaltungsdosis < 7,5 mg/Tag („low-dose-therapy“) lagen. In wenigen Fällen lag die Erhaltungsdosis kurzzeitig zwischen 7,5 mg und 10 mg/Tag. Bei ca. 33 % (n = 14) der Patienten wurde bereits vor Studienbeginn eine Therapie mit Glukokortikoiden begonnen, dabei handelte es sich bei 10 Patienten um eine sog. Stoßtherapie (> 10 mg Prednisolon/Tag). Bei 12 von 14 Patienten mit Vortherapie war der Zeitraum mit ≤ 3 Monaten sehr kurz. Tabelle 5 beschreibt die sog. Stoßtherapien zu verschiedenen Zeitpunkten sowie den Beginn der Therapien vor Baseline.

Modus der Glukokortikoidtherapie		Anzahl der Patienten	
		absolut	relativ
Sog. Stoßtherapie (Glukokortikoiddosis > 10 mg/Tag)	mind. 1 Stoß über Studienverlauf	34	80,95%
	> 1 Stoß über Studienverlauf	7	16,67%
	Stoß bei Baseline	19	45,24%
	Stoß nach Baseline	10	23,81%
Vortherapie (Beginn der Therapie vor Baseline)	insgesamt	14	33,33%
	Anzahl der sog. Stoßtherapien	10	23,81%
	Vortherapie ≤ 3 Monate	12	28,57%

Tabelle 5: Glukokortikoidtherapie – Übersicht Stoßtherapie (> 10 mg) und Vortherapie

Im Studienverlauf wurde bei den meisten Patienten die Dosis der Glukokortikoidtherapie reduziert. Gelegentlich mussten erneute kurzfristige Stoßtherapien eingeleitet werden, um die vorübergehend erhöhte Krankheitsaktivität unter Kontrolle zu halten. Abbildung 4 stellt die durchschnittliche maximale Dosis der Glukokortikoide je Zeitraum zwischen den Visiten über den Studienverlauf dar. Es wurde zusätzlich der Monat 9 aufgenommen, um das Intervall zwischen Visite Monat 6 und Monat 12 genauer darzustellen. Im Median wurde bereits in dem Intervall zwischen Monat 1,5 und Monat 3 die Schwelle der low-dose-Glukokortikoidtherapie (< 7,5 mg/d)

erreicht. Bis zum Abschluss der Studie konnte diese Dosis noch weiter bis auf 4,37 mg im Durchschnitt (SD 2,04) gesenkt werden.

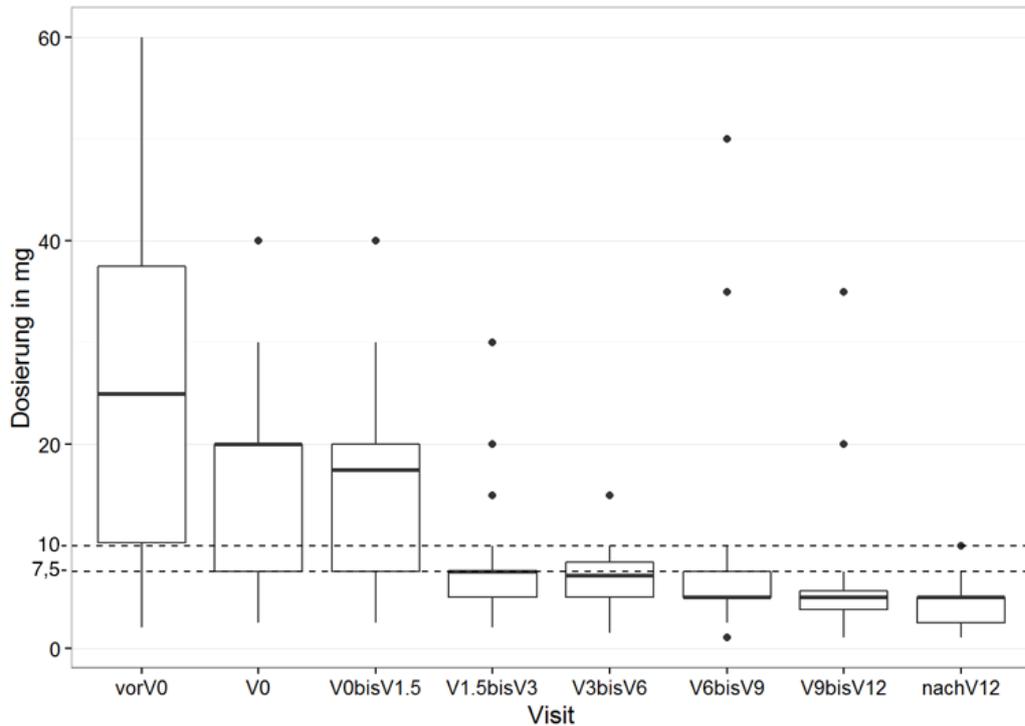


Abbildung 4: Boxplot der maximalen Dosis der Glukokortikoide von allen Patienten zu jedem Zeitpunkt der Studie (zusätzliches Intervall an Monat 9 eingefügt). Grenzl意思ien für 7,5 mg und 10 mg eingezeichnet; V = Monat der Visite

6.3 Parameter zur Krankheitsaktivität

6.3.1 DAS28

Initial lag der mittlere DAS28(BSG) bei 5,45 (n = 41) (Tabelle 6), entsprechend einer hohen Krankheitsaktivität. Für die Abschlussvisite fehlen die Daten des DAS28(BSG) von insgesamt fünf Patienten (11,9%), bei den vorhandenen Daten lag der Wert bei 3,41 im Mittel, entsprechend einer mittleren Krankheitsaktivität. Bis zum Studienende waren 40,48 % (17/42) der Patienten im sog. Low Disease- bzw. Remissionsstadium mit einem $DAS28 \leq 3,2$ angelangt. Die restlichen 47,62 % (20/42) waren sog. Non-Responder ($DAS28 > 3,2$). 28,57 % (12/42) der Patienten erreichten eine Remission ($DAS28 < 2,6$).

Nach den EULAR-Response-Kriterien wird eine Verbesserung des DAS28(BSG) zwischen zwei Zeitpunkten betrachtet (siehe Tabelle 2). In dieser Studie hatten 16 Patienten ein gutes

Therapieansprechen (Verbesserung $> 1,2$ und $\text{DAS28} \leq 3,2$) und 14 Patienten ein moderates Therapieansprechen (Verbesserung $> 1,2$ und $\text{DAS28} > 3,2$ bzw. Verbesserung zwischen $0,6 - 1,2$ und $\text{DAS28} > 3,2$ und $\leq 5,1$) nach einem Jahr. Im Mittel lag die Krankheitsaktivität nach DAS28(BSG) bei Letzteren bei $3,76$ (min. $2,67$; max. $4,8$). Kein Therapieansprechen (Verbesserung um $< 0,6$ oder zwischen $0,6 - 1,2$ und $\text{DAS28} > 5,1$) haben nach diesen Kriterien 7 Patienten gezeigt.

Abbildung 5 stellt den Verlauf des DAS28(BSG) über den Studienzeitraum für jeden Patienten dar; Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Mediane des DAS28 und seiner Parameter zu allen Studienvisiten.

DAS28(BSG) und DAS28(CRP) korrelierten sowohl zu Studienbeginn mit $r = 0,94$ ($p = 0,001$) als auch bei der Abschlussvisite mit $r = 0,89$ ($p = 0,001$) signifikant.

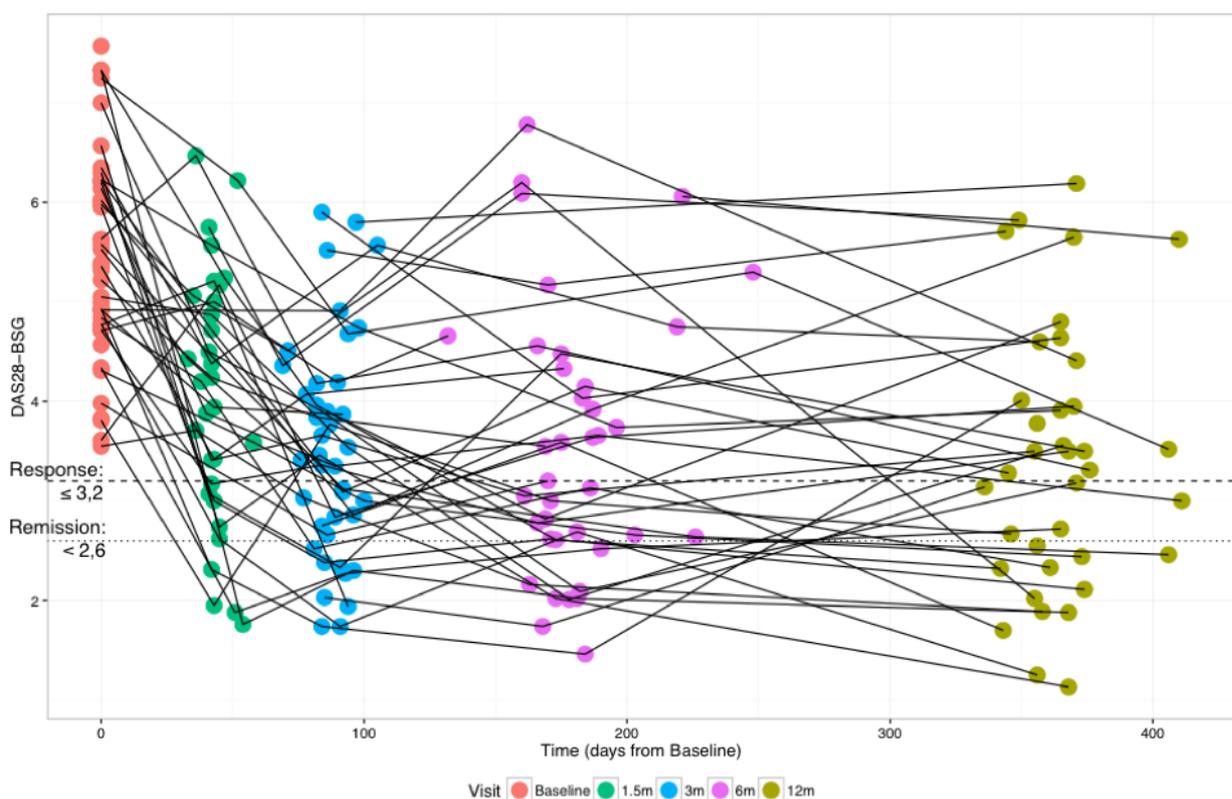


Abbildung 5: DAS28(BSG) im Studienverlauf; Markierungen für Response ($\leq 3,2$) und Remission ($< 2,6$) eingezeichnet; Visitenzeitpunkte farblich markiert, m = Monat

		Monat der Visite					Anzahl der Patienten pro Monat
		0	1,5	3	6	12	
Schmerzhafte Gelenke	MW (SD)	9,81 (7,52)	5,84 (5,77)	4,15 (5,14)	3,9 (5,73)	4,3 (6,81)	42/37/41/39
	MN (IQR) (Min; Max)	7 (10,5) (1;25)	4 (7) (0;22)	2 (6) (0;21)	1 (5,5) (0;20)	2 (4) (0;26)	/37
Geschwollene Gelenke	MW (SD)	6,12 (4,56)	4,08 (2,73)	2,63 (3)	2,05 (3,17)	1,62 (2,45)	42/37/41/39
	MN (IQR) (Min; Max)	5 (5,75) (1;20)	4 (4) (0;11)	2 (4) (0;11)	1 (2,5) (0;13)	1 (2) (0;10)	/37
VAS-Krankheitsaktivität (Patient)	MW (SD)	56,31 (20,48)	35 (23,12)	26,46 (22,51)	30,77 (22,17)	30,19 (22,06)	42/37/41/39
	MN (IQR) (Min; Max)	50 (25) (5;100)	30 (30) (0;80)	20 (30) (0;85)	25 (35) (0;90)	20 (35) (0;80)	/37
BSG (mm/ Stunde)	MW (SD)	37,34 (21,22)	23,97 (19,46)	18,35 (10,32)	23,35 (15,28)	21,49 (14,95)	41/30/40/37
	MN (IQR) (Min; Max)	34 (30) (8;95)	19 (20,75) (2;90)	16,5 (12) (3;62)	20 (18) (2;72)	16 (20) (2;52)	/37
CRP (mg/l)	MW (SD)	15,13 (17,04)	13,13 (37,55)	3,08 (3,27)	4,61 (6,15)	4,48 (5,72)	38/29/38/36
	MN (IQR) (Min; Max)	8,8 (16,62) (0;66,52)	2,2 (8,5) (0;204)	1,64 (3,55) (0,2;13)	2,55 (2,73) (0,3;25,9)	2 (3,95) (0,1;20,8)	/35
VAS-Krankheitsaktivität (Arzt)	MW (SD)	54,42 (16,02)	35,34 (19,08)	24,85 (14,76)	25 (18,21)	23,46 (16,48)	26/29/33/31
	MN (IQR) (Min; Max)	55 (27,5) (30;90)	30 (30) (0;80)	20 (15) (0;60)	20 (20) (5;80)	20 (18,75) (5;70)	/26
DAS28 (BSG)	MW (SD)	5,45 (1,06)	4,07 (1,29)	3,52 (1,11)	3,56 (1,37)	3,41 (1,32)	41/30/40/37
	MN (IQR) (Min; Max)	5,39 (1,43) (3,55;7,57)	4,22 (1,95) (1,76;6,47)	3,44 (1,46) (1,74;5,9)	3,2 (1,86) (1,46;6,78)	3,31 (1,57) (1,13;6,19)	/37
DAS28 (CRP)	MW (SD)	4,91 (1,11)	3,55 (1,19)	2,95 (1,21)	2,83 (1,3)	2,94 (1,21)	37/28/38/36
	MN (IQR) (Min; Max)	4,97 (1,31) (3,02;6,77)	3,28 (1,81) (1,11;5,65)	2,91 (1,55) (1,13;5,67)	2,43 (2,08) (1,19;5,93)	2,87 (1,82) (1,11;5,31)	/35

Tabelle 6: Deskriptive Statistik zum DAS28 und den dazugehörigen Parametern für alle Studienvisiten.
MW = Mittelwert; MN = Median.

6.3.2 Die Fragebögen HAQ und FFbH

Das funktionelle Outcome der eingeschlossenen Patienten wurde anhand der Fragebögen HAQ und FFbH bestimmt und ist in Tabelle 7 dargestellt. Die Funktionskapazität des FFbH ist von

durchschnittlich 74,53 % bei Baseline um 10,87 % während des Studienjahres gestiegen. Insgesamt hatten 75 % der Patienten zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung eine Funktionskapazität von mindestens 80 %; ca. 31 % hatten sogar die volle Funktionskapazität erreicht. Auch der HAQ-Score verzeichnet eine Besserung von anfänglich 0,81 auf 0,48 im Mittel bei Abschlussuntersuchung, wobei 0 den maximal erreichbaren Score und somit keine Einschränkungen bei den abgefragten Alltagstätigkeiten darstellt. Knapp 84 % (31/37) aller Patienten erreichten einen HAQ-Score von ≤ 1 am Ende der Studie, ca. 68 % (25/37) sogar $\leq 0,5$.

		Monat der Visite		Differenz	Anzahl der Patienten
		0	12		
FFbH (in %)	MW (SD)	74,53 (21,3)	84,06 (19,69)	10,87 (22,86)	36
	MN (Min; Max)	77,78 (25;100)	91,67 (27,78;100)	7,02 (-41,67;53,82)	
HAQ-Score	MW (SD)	0,81 (0,64)	0,48 (0,65)	-0,37 (0,81)	37
	MN (Min; Max)	0,69 (0;2,25)	0,12 (0;2,38)	-0,25 (-1,62;2,12)	

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zu HAQ und FFbH an V0 und V12. MW = Mittelwert; MN = Median.

Abbildung 6 und Abbildung 7 stellen den Verlauf von FFbH- bzw. HAQ-Score im Verlauf der Studie für alle Patienten dar.

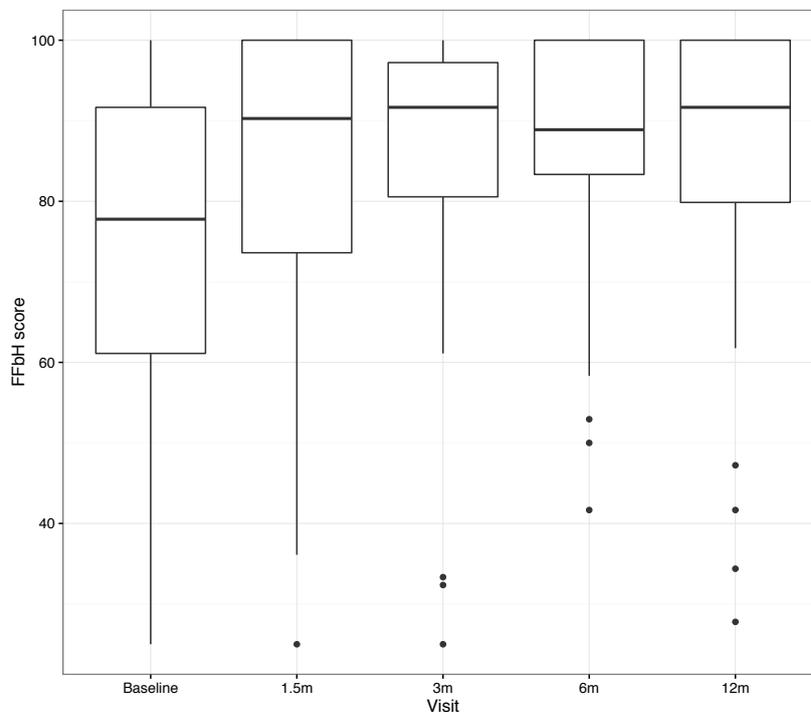


Abbildung 6: FFbH – Funktionskapazität (in %) aller Patienten im Studienverlauf; m = Monat der Visite.

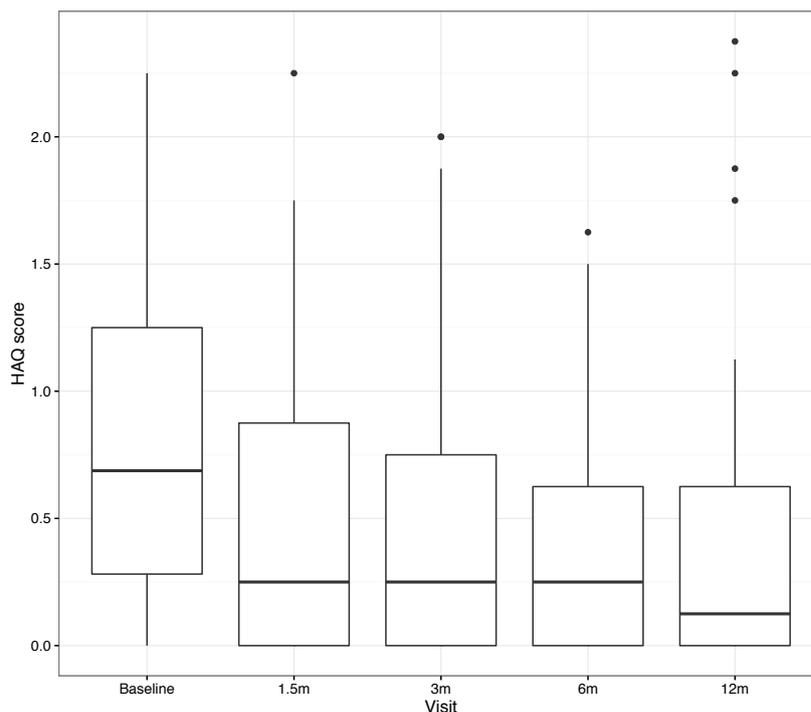


Abbildung 7: HAQ-Score aller Patienten im Studienverlauf; m = Monat der Visite.

Wie die Abbildung 8 und die Abbildung 9 zeigen, korrelieren die beiden Fragebögen HAQ und FFbH negativ mit $r = -0,85$ ($p = 0,001$) bei Baseline und $r = -0,92$ ($p = 0,001$) bei Visite 12. Weiterhin zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem HAQ-Score und DAS28(BSG) bei der Abschlussuntersuchung: $r = 0,62$ ($p = 0,001$). Die Korrelationen von DAS28(BSG) und FFbH sind zu beiden Untersuchungszeitpunkten auf ähnlichem Niveau: $r = -0,56$ (V0); $r = -0,59$ (V12); jeweils $p = 0,001$.

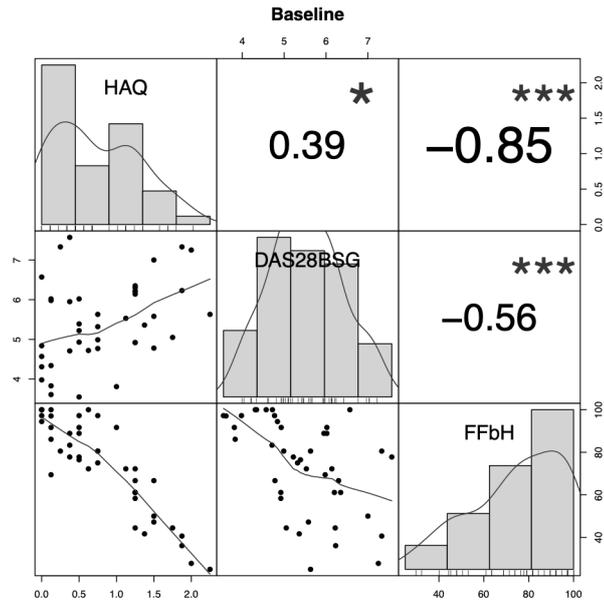


Abbildung 8: Baseline-Visite – Korrelationen von HAQ, DAS28(BSG), FFbH

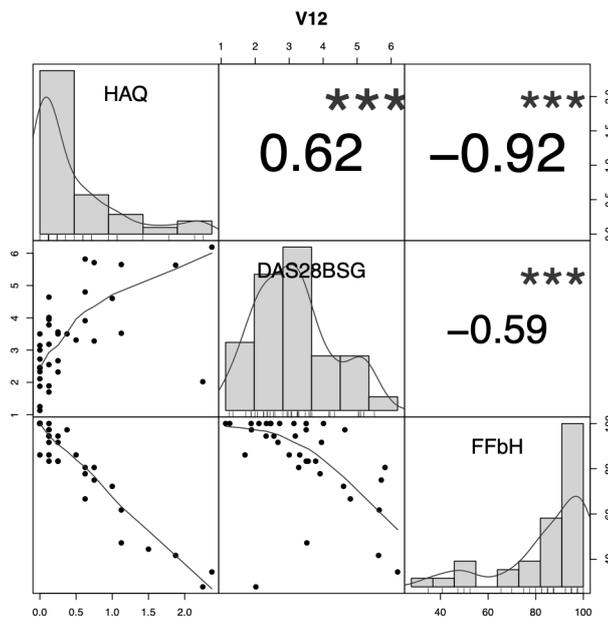


Abbildung 9: Abschlussvisite – Korrelationen von HAQ, DAS28(BSG), FFbH

6.4 Xiralite®

6.4.1 Die Xiralite®-Kohorte

Für den Vergleich der Xiralite®-Befunde zum Zeitpunkt der Baseline und nach 12 Monaten konnten von den insgesamt 42 eingeschlossenen Patienten nur 35 mit vollständig abgeschlossener Visite nach 12 Monaten herangezogen werden. Bei der fingerweisen Auswertung konnten – im Gegensatz zur statischen – nur 34 Patienten verglichen werden, da die fingerweise Phaseneinstellung bei einer Patientin (a.e. aufgrund massiv hoher ICG-Anreicherung) nicht möglich war.

6.4.2 Korrelationen fingerweise versus statisch

Insgesamt zeigen die fingerweise und die statische Auswertmethode des Xiralite® signifikante Übereinstimmungen zu beiden Untersuchungszeitpunkten (s. Abbildung 10 und Abbildung 11). Am besten korrelierten beide Auswertmethoden in der Phase 1 bei der Baseline-Untersuchung mit $r = 0,98$ ($p < 0,001$) und nach 12 Monaten etwas geringer mit $r = 0,93$ ($p < 0,001$). Phase 2 ist bei Visite 0 mit $r = 0,92$ ($p < 0,001$) etwas niedriger, nach einem Jahr korreliert die Phase 2 mit $r = 0,96$ ($p < 0,001$) besser. Phase 3 zeigt die niedrigsten Korrelationen mit $r = 0,88$ und $r = 0,9$ ($p < 0,001$) bei den Untersuchungen V0 bzw. V12.

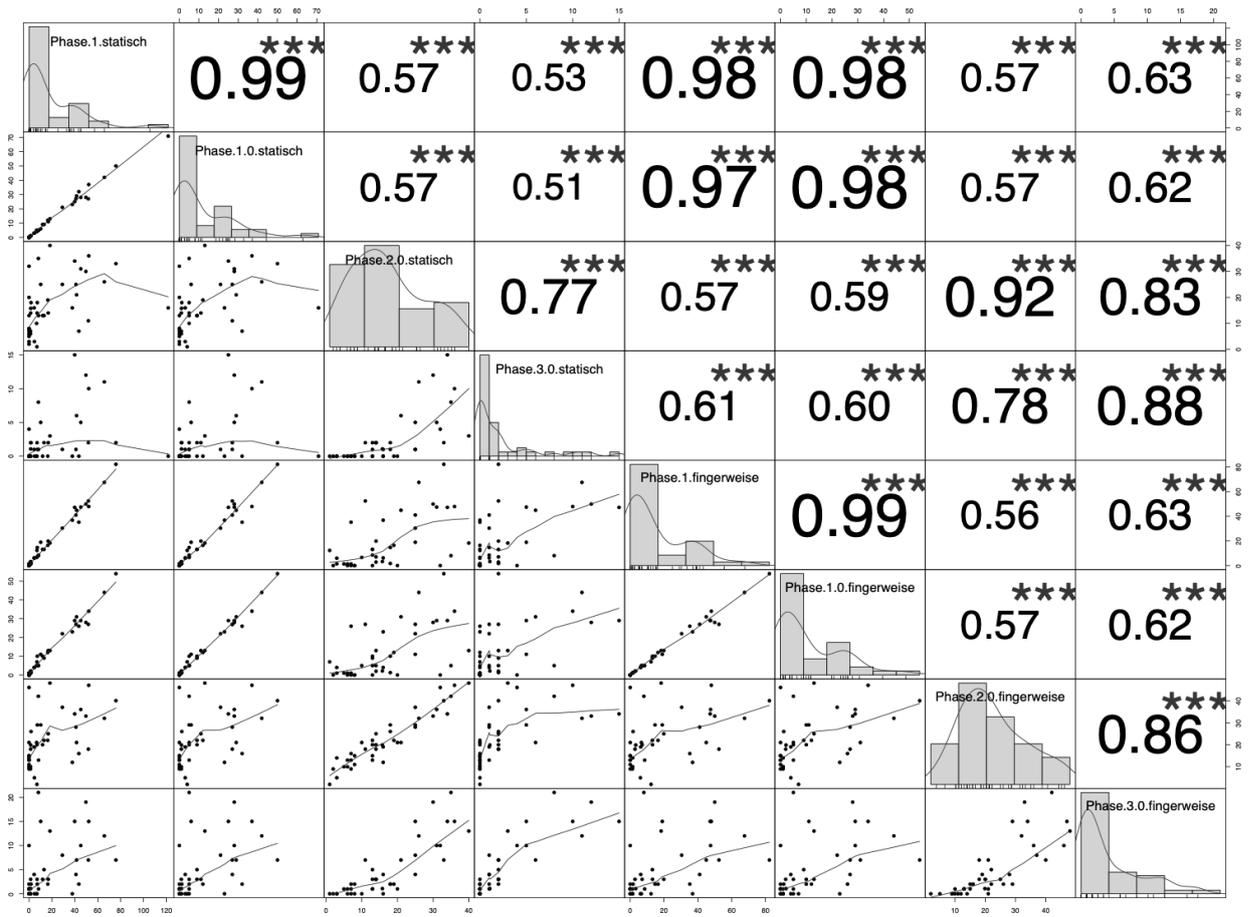


Abbildung 10: Korrelationen von Xiralite® fingerweise und statisch zum Zeitpunkt der Baseline (V0); zusätzlich zum Summenscore der Phasen 1 bis 3 wird der Bildnummer-Score für Phase 1 dargestellt.

Legende: Phase.1.statisch = Bildnummer-Score statisch; Phase.1.fingerweise = Bildnummer-Score fingerweise; Phase.1.0.statisch = Phase 1 statisch; Phase.2.0.statisch = Phase 2 statisch usw.

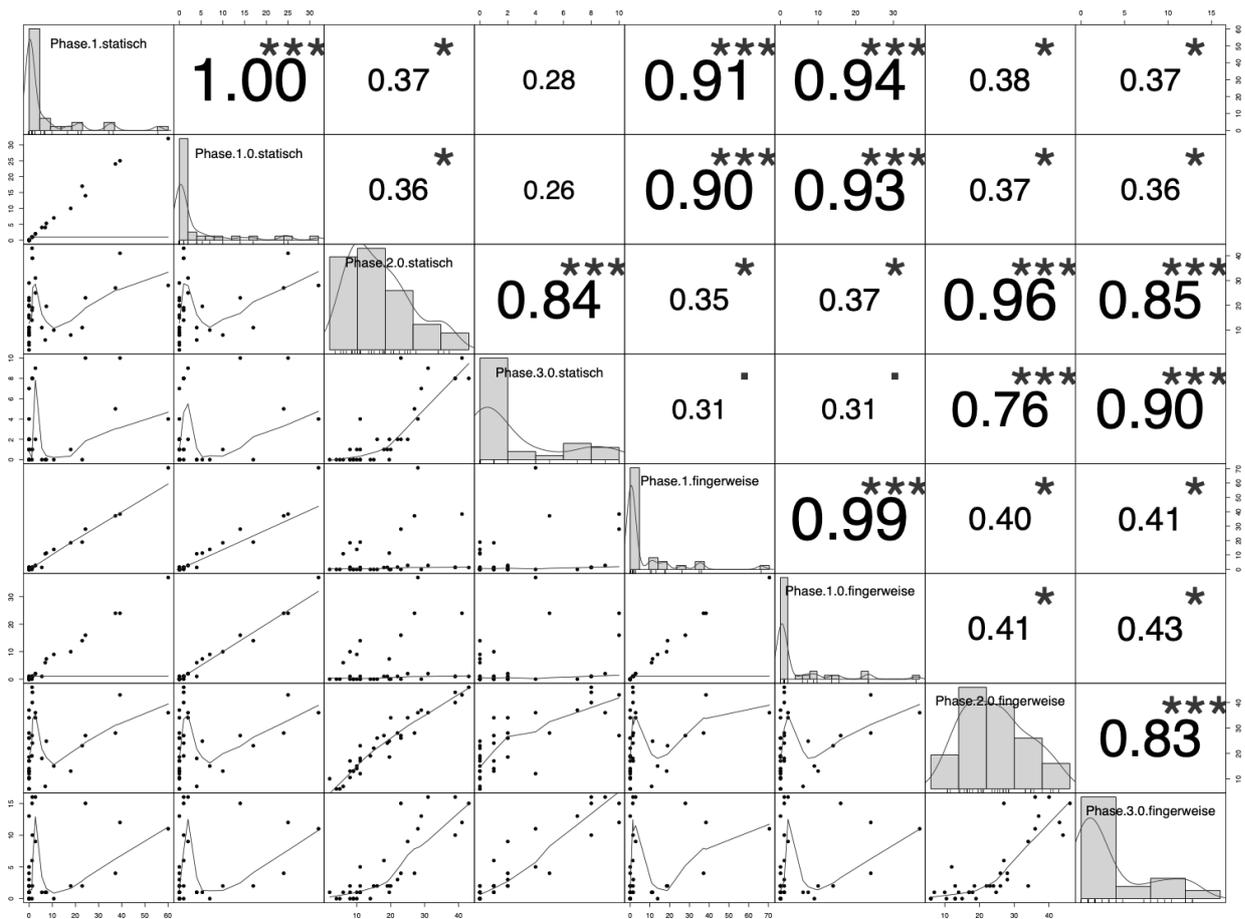


Abbildung 11: Korrelationen von Xiralite® fingerweise und statisch zum Zeitpunkt der Abschlussvisite (V12); zusätzlich zum Summscore der Phasen 1 bis 3 wird der Bildnummer-Score für Phase 1 dargestellt.

Legende: Phase.1.statisch = Bildnummer-Score statisch; Phase.1.fingerweise = Bildnummer-Score fingerweise; Phase.1.0.statisch = Phase 1 statisch; Phase.2.0.statisch = Phase 2 statisch usw.

6.4.3 Der Bildnummer-Score für Xiralite®

Der Bildnummer-Score ermöglicht, das Verhältnis zwischen der Phaseneinstellung (Bildnummer) und der Höhe des Summscores darzustellen. Anhand der Hypothese, dass eine hohe Krankheitsaktivität mit schlechterer Verteilung des Fluoreszenzfarbstoffes einhergeht, wurde jede Bildnummer in Bezug zur maximalen Bildnummer (max. Bildnummer 100 für Phase 1) gesetzt, um eine bessere Vergleichbarkeit der Summscores zu ermöglichen. Patienten, bei denen erst später im Xiralite®-Film eine Signalanreicherung zu sehen ist (a.e. durch schlechtere Verteilung des Farbstoffes), erhalten damit einen insgesamt höheren Score als Patienten mit schnellerer Signalanflutung. Je später eine Signalanreicherung im Xiralite®-Film zu sehen ist und die Phase 1 eingestellt wird, desto höher wird der Bildnummer-Score.

In Kapitel 6.4.2 zeigen Abbildung 10 und Abbildung 11 die Korrelationen von fingerweiser und statischer Auswertung des Xiralite®. Hier ist neben den Summenscores der Phasen 1 bis 3 auch der Bildnummer-Score für Phase 1 dargestellt (Phase.1.statisch = Bildnummer-Score statisch; Phase.1.fingerweise = Bildnummer-Score fingerweise). Der Bildnummer-Score korreliert zur Baseline- und Abschlussuntersuchung signifikant mit dem konventionellen Summenscore sowohl in der fingerweisen als auch in der statischen Auswertung ($r = 0,99$ bis $r = 1,0$; p-Wert jeweils $< 0,001$).

Tabelle 8 stellt die Mittelwerte und Mediane für den Bildnummer-Score der Phase 1 in der statischen und fingerweise betonten Auswertung gegenüber. Im Median ist die Differenz zwischen Visite Monat 0 und Monat 12 mit -4,68 bei der statischen Auswertung etwas geringer als bei der fingerweisen Auswertung (-5,61). Im Vergleich zum Summenscore der Phase 1 in der statischen bzw. fingerweisen Auswertung (s. Kapitel 6.4.4) ist zu sehen, dass der Bildnummer-Score insgesamt höhere Werte im Median und Mittelwert zeigt, jedoch ebenfalls eine rückläufige Tendenz nach einem Jahr hat.

			Monat der Visite		Differenz	Anzahl Patienten
			0	12		
statisch Phase 1 – Bildnummer -Score	Beide Hände	Mittelwert (SD)	20,05 (26,48)	7,04 (13,86)	-14,88 (29,71)	35
		Median	7,69	1,26	-4,68	
		(Min; Max)	(0;121,61)	(0;60,1)	(-120,3;21)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	9,12 (12,68)	3(6,79)	-6,86 (14,39)	35
		Median	2,91	0	-1,39	
		(Min; Max)	(0;60,63)	(0;27,16)	(-60,63;10,86)	
Rechte Hand	Mittelwert (SD)	10,94 (14,1)	4,04 (7,37)	-8,02 (15,75)	35	
	Median	5,32	0	-2,54		
	(Min; Max)	(0;60,98)	(0;32,94)	(-59,67;11,1)		
fingerweise Phase 1 – Bildnummer -Score	Beide Hände	Mittelwert (SD)	18,68 (21,61)	7,55 (15,13)	-12,38 (24,42)	34
		Median	8,53	1,31	-5,61	
		(Min; Max)	(0;82,24)	(0;70,52)	(-82,24;23,27)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	8,11 (10,11)	3,18 (6,94)	-5,35 (11,52)	34
		Median	2,91	0	-1,55	
		(Min; Max)	(0;35,48)	(0;27,09)	(-35,48;13,72)	
Rechte Hand	Mittelwert (SD)	10,56 (11,82)	4,37 (8,59)	-7,03 (13,44)	34	
	Median	6,87	0	-3,08		
	(Min; Max)	(0;46,76)	(0;43,43)	(-46,76;17,82)		

Tabelle 8: Bildnummer-Score der Phase 1 statisch und fingerweise, jeweils für beide Hände und links und rechts getrennt.

6.4.4 Vergleich der Summenscores im Studienverlauf (statische und fingerweise Auswertung)

Es wurden die Mittelwerte und die Mediane der einzelnen Summenscores des Xiralite® berechnet, sowie die Differenz der Summenscores zwischen Visite Monat 0 und 12 gebildet. Tabelle 9 zeigt die statische Auswertmethode des Xiralite®. Die größten Differenzen und somit die größte Verbesserung über 12 Monate lässt sich an Phase 1 im Summenscore beider Hände erkennen: der Median sinkt von 5,0 auf 1,0 ($p = 0,0045$). Die Phase 2 zeigt in der Summation beider Hände sogar einen kleinen Anstieg des Summenscores nach 12 Monaten (Anstieg um 2,0 im Median). Bei Phase 3 und im PVM-Bild ist der Median nach 12 Monaten stabil. Die Differenz zwischen Monat 12 und 0 lässt jedoch mit -1,0 im Median eine minimale Verbesserung im PVM erkennen.

			Monat der Visite		Differenz	p-Wert
			0	12		
Phase 1	Beide Hände	Mittelwert (SD)	12,86(16,38)	4,35(8,17)	-9,71(18)	0,0045
		Median (IQR) (Min; Max)	5(23,5) (0;70,91)	1(4) (0;32)	-3(17) (-69,91;12)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	5,85(7,87)	1,8(3,92)	-4,53(8,79)	0,0062
		Median (IQR) (Min; Max)	2(10,5) (0;35,45)	0(1) (0;14)	-1(10) (-35,45;6)	
	Rechte Hand	Mittelwert (SD)	7,01(8,72)	2,55(4,47)	-5,18(9,5)	0,0041
		Median (IQR) (Min; Max)	3,5(13) (0;35,45)	0(4) (0;18)	-2(7) (-34,45;6)	
Phase 2	Beide Hände	Mittelwert (SD)	16,9(10,54)	18,12(11,13)	0,24(9,26)	0,6004
		Median (IQR) (Min; Max)	14,89(17) (1;40)	16(14,5) (2;43)	2(11,31) (-18;18)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	7,26(5,29)	8,5(5,63)	0,85(4,83)	0,3861
		Median (IQR) (Min; Max)	6(7,75) (0;21)	7(7,19) (0;22)	0(5,5) (-9;12)	
	Rechte Hand	Mittelwert (SD)	9,64(5,98)	9,62(6,09)	-0,61(5,65)	0,7833
		Median (IQR) (Min; Max)	9(8,5) (0;23)	8(8,5) (0;22)	0(7,61) (-14;6)	
Phase 3	Beide Hände	Mittelwert (SD)	2,36(3,71)	2,54(3,34)	-0,03(4,32)	0,5451
		Median (IQR) (Min; Max)	1(2) (0;15)	1(4) (0;10)	0(2,5) (-12;9)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	0,69(1,35)	0,94(1,53)	0,17(1,71)	0,5739
		Median (IQR) (Min; Max)	0(1) (0;6)	0(2) (0;5)	0(0) (-4;5)	

	Rechte Hand	Mittelwert (SD)	1,67(2,5)	1,6(2,03)	-0,2(2,88)	0,9082
		Median (IQR) (Min; Max)	1(2) (0;9)	1(2) (0;7)	0(1,5) (-9;5)	
PVM	Beide Hände	Mittelwert (SD)	8,87(5,89)	8,99(6,54)	-0,25(6,46)	0,7461
		Median (IQR) (Min; Max)	9(8) (0;24)	9(10,5) (0;26)	-1(8) (-15;14)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	3,88(2,94)	4,03(3,27)	0,17(3,55)	0,967
		Median (IQR) (Min; Max)	3,5(5) (0;10)	4(5) (0;13)	0(4,5) (-6;7)	
	Rechte Hand	Mittelwert (SD)	4,99(3,46)	4,96(3,66)	-0,42(3,49)	0,3257
		Median (IQR) (Min; Max)	4,5(4) (0;14)	6(6,5) (0;13)	0(5) (-9;8)	

Tabelle 9: Statische Auswertung des Xiralite[®] für Zeitpunkt Visite Monat 0 und 12, sowie Differenzberechnungen Visite 12 - Visite 0 (n = 35 Patienten)

Die Phase 1 stellt auch bei der fingerweisen Auswertung die Phase mit den größten Unterschieden zwischen V0 und V12 dar (Tabelle 10). Der Median der Summe beider Hände reduziert sich ebenfalls von 5,0 auf 1,0 nach 12 Monaten (p = 0,004). Bei Phase 2 und 3 sind insgesamt höhere Summenscores als in der statischen Auswertmethode zu verzeichnen. Das Verhältnis zwischen Baseline-Untersuchung und Visite 12 ist jedoch vergleichbar zwischen beiden Auswertmethoden. Analog zur statischen Xiralite[®]-Auswertung zeigt Phase 2 einen leichten Anstieg der Mediane von 20,0 auf 23,0. Phase 3 bleibt konstant bei einem Median von 3,0. Da die Auswertung des PVM keinen Unterschied zur statischen Auswertung aufweist, verhalten sich die Summenscores genauso wie die bereits oben genannten Ergebnisse und sind hier nicht erneut aufgeführt.

			Monat der Visite		Differenz	p-Wert
			0	12		
Phase 1	Beide Hände	Mittelwert (SD)	12,11 (13,83)	4,55 (8,63)	-8,41 (15,2)	0,004
		Median (IQR) (Min; Max)	5 (22) (0;54)	1 (4) (0;37)	-4 (12) (-54;11)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	5,25 (6,49)	1,89 (3,99)	-3,65 (7,27)	0,0075
		Median (IQR) (Min; Max)	2 (10) (0;23)	0 (1) (0;14)	-1,12 (7) (-23;8)	
	Rechte Hand	Mittelwert (SD)	6,86 (7,56)	2,67 (4,9)	-4,76 (8,26)	0,002
		Median (IQR)	4 (12)	0 (3,5)	-2 (7)	

		(Min; Max)	(0;31)	(0;23)	(-31;7)	
Phase 2	Beide Hände	Mittelwert (SD)	22,46 (11,8)	23,28 (11,37)	0,09 (10,83)	0,7817
		Median (IQR) (Min; Max)	20 (16) (2;48)	23 (17,5) (6;46)	0,5 (11,25) (- 27;19)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	9,9 (6,14)	10,97 (6,03)	0,92 (5,42)	0,4097
		Median (IQR) (Min; Max)	9 (9) (1;24)	11 (8,5) (2;23)	0,81 (7,75) (-9;13)	
	Rechte Hand	Mittelwert (SD)	12,56 (6,34)	12,31 (6,02)	-0,83 (6,11)	0,5896
		Median (IQR) (Min; Max)	11 (8) (1;29)	11 (8) (2;23)	-1 (6,75) (-19;9)	
Phase 3	Beide Hände	Mittelwert (SD)	4,9 (5,78)	4,57 (5,38)	-0,77 (5,54)	0,5219
		Median (IQR) (Min; Max)	2 (6) (0;21)	2 (6,5) (0;16)	0 (4,5) (-17;14)	
	Linke Hand	Mittelwert (SD)	1,85 (2,6)	1,97 (2,68)	-0,03 (2,41)	0,934
		Median (IQR) (Min; Max)	0 (4) (0;9)	1 (3) (0;8)	0 (2) (-6;7)	
	Rechte Hand	Mittelwert (SD)	3,05 (3,45)	2,6 (2,94)	-0,74 (3,55)	0,3089
		Median (IQR) (Min; Max)	2 (3) (0;12)	1 (3) (0;10)	0 (2,77) (-11;7)	

Tabelle 10: Fingerweise Auswertung des Xiralite® für Zeitpunkt Visite Monat 0 und 12, sowie Differenzberechnungen Visite Monat 12 - Visite Monat 0 (n = 34 Patienten)

Abbildung 12 stellt den Vergleich der Summenscores beider Hände zwischen der fingerweise betonten und der statischen Auswertmethode in den drei Phasen und über den Zeitverlauf dar. Hervorzuheben ist hier insbesondere die bereits beschriebene starke Reduktion des Summenscores in Phase 1 nach 12 Monaten, welche sich in beiden Methoden sehr ähnlich verhält. Gut erkennbar ist ebenso das höhere Ausgangsniveau der Summenscores in Phase 2 und 3 bei der fingerweisen Untersuchung. Das Verhältnis zwischen Visite 0 und 12 ist in Phase 2 vergleichbar bei beiden Methoden. In Phase 3 steigt der Mittelwert bei der statischen Methode im Verlauf etwas mehr an, der Median ist jedoch gleichbleibend. Das PVM-Bild wird bei statischer und fingerweiser Auswertung gleichermaßen befundet; dies spiegelt sich auch in Abbildung 12 wider.

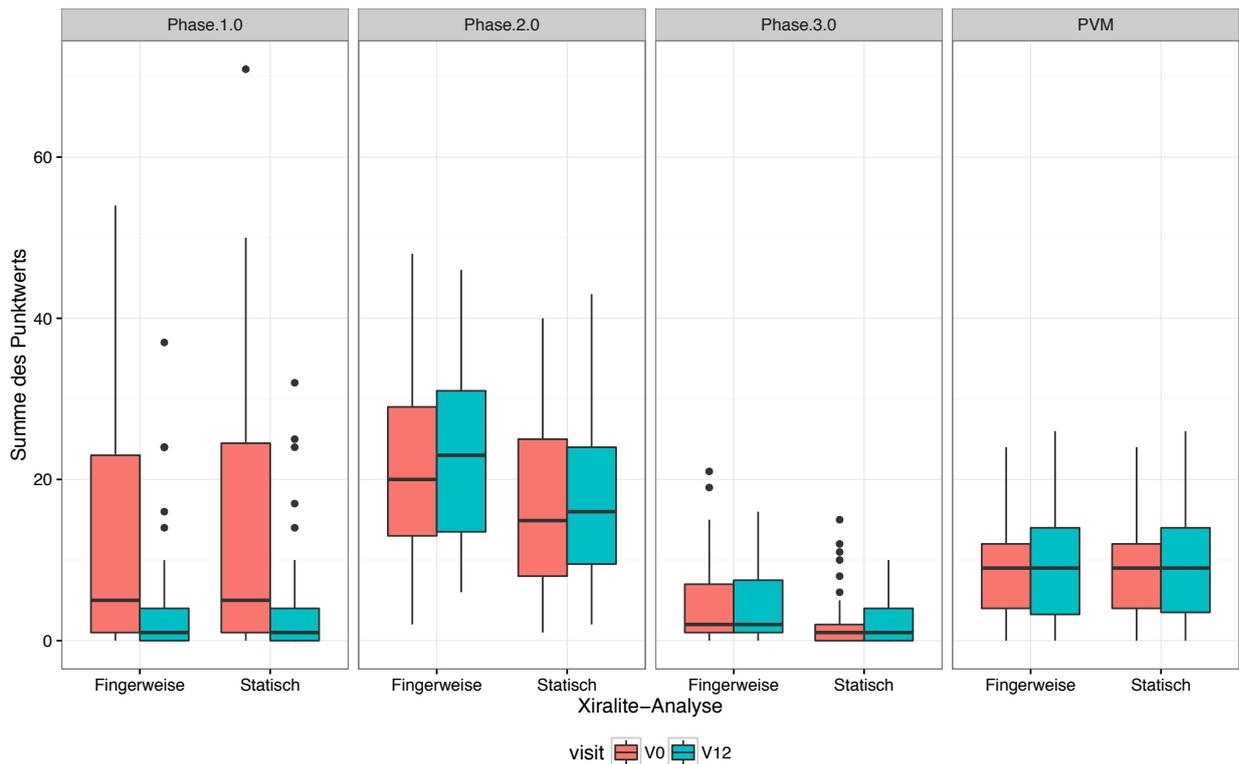


Abbildung 12: Boxplot von statischer und fingerweiser Untersuchung des Xiralite® zu Visitenzeitpunkt 0 und nach 12 Monaten, für alle Phasen und PVM.

Für die weitere Auswertung der Studie wurden alleinig die Ergebnisse der statischen Auswertmethode miteinbezogen.

6.4.5 Analyse der Xiralite®-Summenscores (statisch) auf Gelenkebenen

Die Analyse der Summenscores der einzelnen Gelenkebenen (Tabelle 11) für die statische Auswertung des Xiralite® zeigt insgesamt vergleichbare Charakteristika wie die Summenscores aller Gelenke. Insbesondere auf der MCP-Gelenkebene sinkt der Median in Phase 1 von 3,0 auf 0,0 ($p < 0,01$) innerhalb eines Jahres (Abbildung 13). Auch die anderen Gelenkebenen sind nach einem Jahr weniger stark betroffen in Phase 1. Phase 2 ist im Median zwischen den beiden Zeitpunkten weitestgehend konstant; wie die Abbildung 14 zeigt, verzeichnen die PIP-Gelenke den größten Anstieg von Median 7,5 auf 9,0. Die höchsten Mittelwerte in Phase 3 sind bei den PIP-Gelenken zu verzeichnen. Die Mediane liegen jedoch sowohl bei der Baseline- als auch der Abschlussuntersuchung bei 0,0 auf allen Gelenkebenen. Auch im PVM-Bild haben die PIP-

Gelenke die höchsten Mittelwerte und Mediane. Der Median steigt hier von 4,0 auf 6,0 innerhalb eines Jahres.

			Monat der Visite		Differenz	p-Wert
			0	12		
Handgelenk- Ebene	Phase 1	Mittelwert (SD)	1,67(2,1)	0,51(1,36)	-1,34(2,14)	0,0012
		Median (IQR)	1(3,5)	0(0)	0(2,5)	
		(Min; Max)	(0;6)	(0;6)	(-6;1)	
	Phase 2	Mittelwert (SD)	2,98(1,87)	3,46(1,84)	0,34(1,76)	0,3327
Median (IQR)	3(3,5)	3(3)	0(2)			
(Min; Max)	(0;6)	(0;6)	(-3;4)			
Phase 3	Mittelwert (SD)	0,74(1,13)	0,83(1,29)	0,06(1,19)	0,8847	
Median (IQR)	0(1)	0(1)	0(1)			
(Min; Max)	(0;5)	(0;5)	(-3;2)			
PVM	Mittelwert (SD)	1,36(1,51)	1,03(1,12)	-0,51(1,56)	0,0735	
Median (IQR)	1(3)	1(1,5)	0(1)			
(Min; Max)	(0;4)	(0;4)	(-4;3)			
MCP-Gelenke	Phase 1	Mittelwert (SD)	4,71(6,09)	2,31(4,71)	-3,06(7,32)	0,0122
		Median (IQR)	3(7,25)	0(1)	-1(5)	
		(Min; Max)	(0;24)	(0;21)	(-23;13)	
	Phase 2	Mittelwert (SD)	2,26(2,71)	1,86(2,51)	-0,77(2,31)	0,0926
Median (IQR)	1(4)	1(3,5)	0(2)			
(Min; Max)	(0;9)	(0;11)	(-6;3)			
Phase 3	Mittelwert (SD)	0,1(0,37)	0,06(0,24)	-0,06(0,48)	0,5716	
Median (IQR)	0(0)	0(0)	0(0)			
(Min; Max)	(0;2)	(0;1)	(-2;1)			
PVM	Mittelwert (SD)	0,98(1,65)	0,49(1,15)	-0,69(1,75)	0,0269	
Median (IQR)	0(1,75)	0(0,5)	0(1)			
(Min; Max)	(0;6)	(0;6)	(-6;4)			
PIP-Gelenke	Phase 1	Mittelwert (SD)	4,74(6,51)	0,97(1,69)	-3,97(6,73)	0,0016
		Median (IQR)	1(7)	0(1)	-1(7)	
		(Min; Max)	(0;22)	(0;6)	(-22;5)	
Phase 2	Mittelwert (SD)	9,05(6)	9,66(5,85)	0,2(5,59)	0,852	
Median (IQR)	7,5(9,75)	9(6,5)	1(6)			
(Min; Max)	(1;21)	(0;23)	(-10;17)			
Phase 3	Mittelwert (SD)	1,48(2,83)	1,57(2,44)	-0,06(3,24)	0,6836	
Median (IQR)	0(1)	0(2)	0(1)			
(Min; Max)	(0;12)	(0;8)	(-10;6)			

	PVM	Mittelwert (SD) Median (IQR) (Min; Max)	5,38(4,56) 4(6,75) (0;16)	6,03(4,67) 6(9) (0;15)	0,77(4,77) 0(6) (-8;11)	0,4094
DIP/IP-Gelenke	Phase 1	Mittelwert (SD) Median (IQR) (Min; Max)	1,67(3,86) 0(1) (0;20)	0,56(1,46) 0(0) (0;6)	-1,24(4,25) 0(0) (-20;3,75)	0,1252
	Phase 2	Mittelwert (SD) Median (IQR) (Min; Max)	2,61(2,93) 2(2,75) (0;12)	3,17(3,82) 2(5) (0;15)	0,49(2,99) 0(2,5) (-6;11)	0,3935
	Phase 3	Mittelwert (SD) Median (IQR) (Min; Max)	0,05(0,22) 0(0) (0;1)	0,09(0,28) 0(0) (0;1)	0,03(0,3) 0(0) (-1;1)	0,7728
	PVM	Mittelwert (SD) Median (IQR) (Min; Max)	1,15(1,57) 1(1,75) (0;6)	1,46(2,49) 0(2) (0;11)	0,19(2,14) 0(1,5) (-6;7)	0,7123

Tabelle 11: Summenscores auf Gelenkeben für Xiralite® statisch an Visite Monat 0 und Monat 12 (n = 35 Patienten).

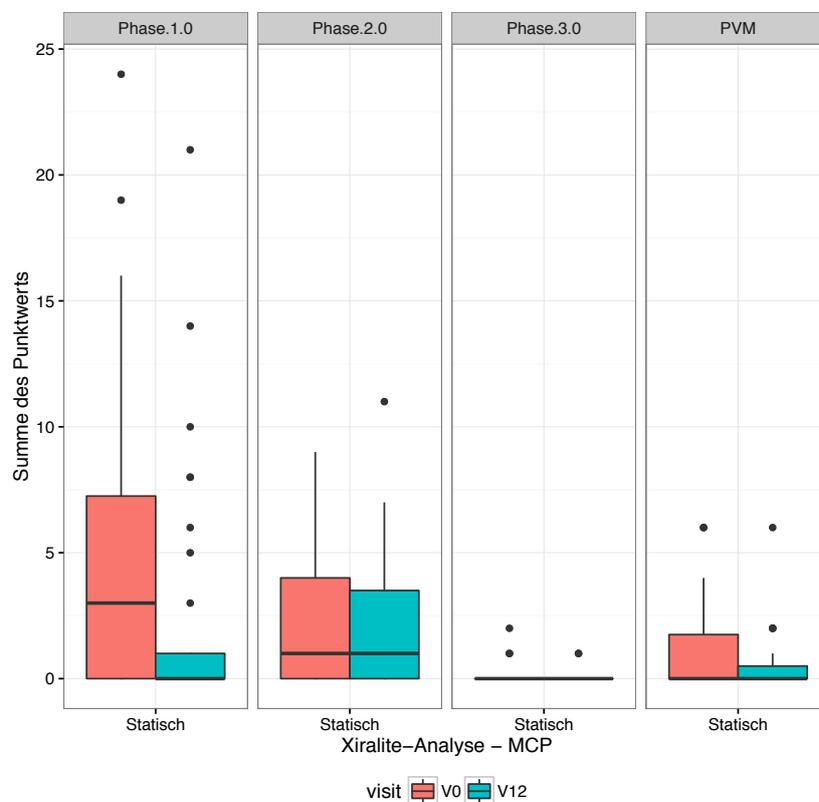


Abbildung 13: Boxplot der Summenscores von Xiralite® statisch auf MCP-Gelenkebene an Visite Monat 0 und 12

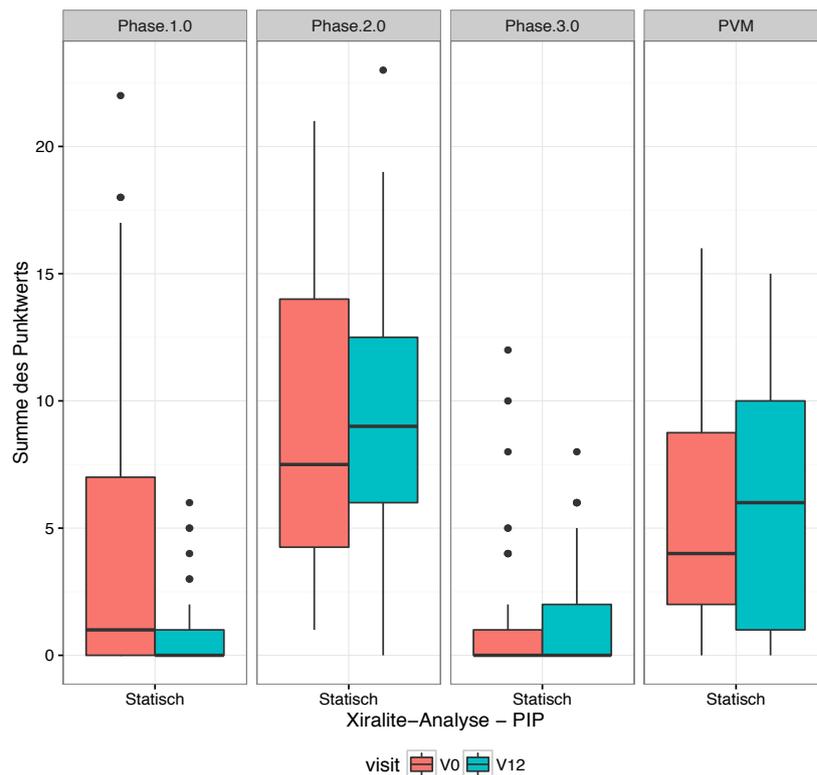


Abbildung 14: Boxplot der Summenscores von Xiralite® statisch auf PIP-Gelenkebene an Visite Monat 0 und 12

6.4.6 Anzahl betroffener Gelenke insgesamt und auf Gelenkebene (Xiralite® statisch)

Für die statische Auswertmethode wurde die Anzahl der betroffenen Gelenke ermittelt. Als betroffen galt ein Gelenk bei einem FOIAS (fluorescence optical imaging activity score) ≥ 1 . Bei der Baseline-Untersuchung wurden insgesamt 1260 Gelenke von 42 Patienten untersucht, von denen jeweils rund 21 % im PVM und in Phase 1 als betroffen gewertet wurden. Phase 2 zeigt mit ca. 36 % die höchste Anzahl auffälliger Gelenke, wohingegen in Phase 3 unter 6 % der Gelenke befallen waren. Bei der Abschlussvisite konnten nur noch 1050 Gelenke von 35 Patienten untersucht werden. Hier zeigte sich eine leicht gestiegene Anzahl betroffener Gelenke im PVM von rund 23 %, ebenso in Phase 2 mit 38 % und Phase 3 mit rund 7 %. Ausschließlich in Phase 1 ist ein deutlicher Rückgang auf ca. 9 % zu verzeichnen. Der relative Anteil betroffener Gelenke für alle Phasen ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

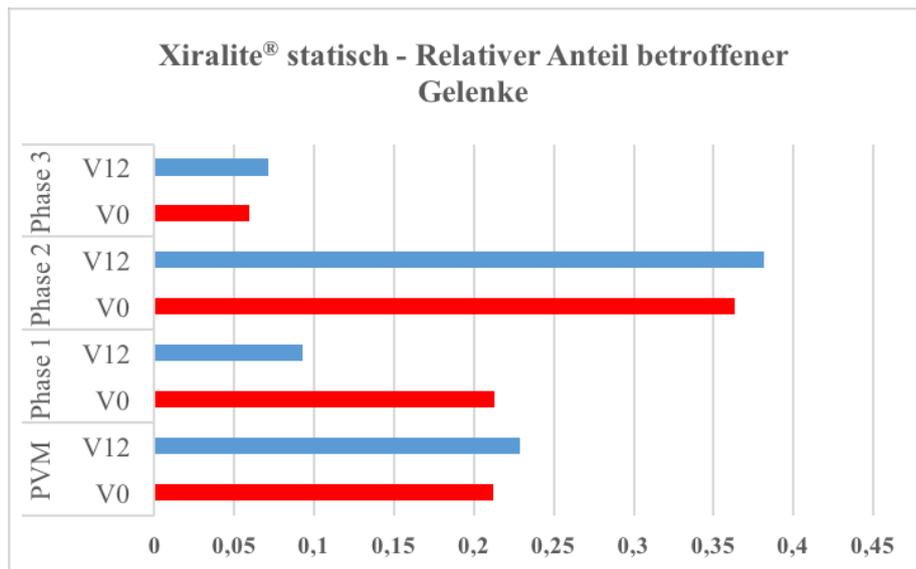


Abbildung 15: Relativer Anteil betroffener Gelenke des Xiralite® (statisch) für alle Phasen an Visite Monat 0 und 12

Die Abbildung 16, Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19 stellen den relativen Anteil der betroffenen Gelenke in Bezug zur jeweiligen Gelenkebene für die verschiedenen Phasen dar. Es zeigt sich, dass zum Baseline-Zeitpunkt die relative Anzahl der betroffenen Handgelenke in den Phasen 1 bis 3 führt, dicht gefolgt von den PIP-Gelenken. Im PVM ist es umgekehrt: rund 47 % aller PIP-Gelenke und 43 % der Handgelenke sind betroffen. An dritter Stelle stehen im PVM und in Phase 2 die DIP-Gelenke und das IP-Gelenk, wohingegen in den Phasen 1 und 3 die MCP-Gelenke häufiger betroffen sind.

In der Folgevisite nach 12 Monaten zeigt das Summenbild PVM einen Anstieg der betroffenen PIP-Gelenke um rund 12 %, ebenso haben die DIP-Gelenke einen Anstieg um knapp 2 %. Die betroffenen Handgelenke und MCP-Gelenke sinken um jeweils rund 3 %. Phase 2 zeigt insgesamt ähnliche Tendenzen bei der 12-Monatsuntersuchung, jedoch steigen die betroffenen Handgelenke um rund 9 % an. Insgesamt zeigt Phase 2 eine größere Anzahl betroffener Gelenke nach einem Jahr, d.h. nicht nur die Summenscores sind gestiegen (s. Kapitel 6.4.5), sondern es sind auch in der Anzahl mehr Gelenke erkrankt. Auch Phase 3 verzeichnet mit knapp 4 % Anstieg mehr betroffene Hand- und PIP-Gelenke nach einem Jahr. Im Gegensatz dazu sinkt in Phase 1 die Anzahl der betroffenen Gelenke in jeder Gelenkebene um mehr als 50 %, außer bei den MCP-Gelenken. Hier sind es nur knapp 30 % weniger betroffene Gelenke als bei der Baseline-Untersuchung.

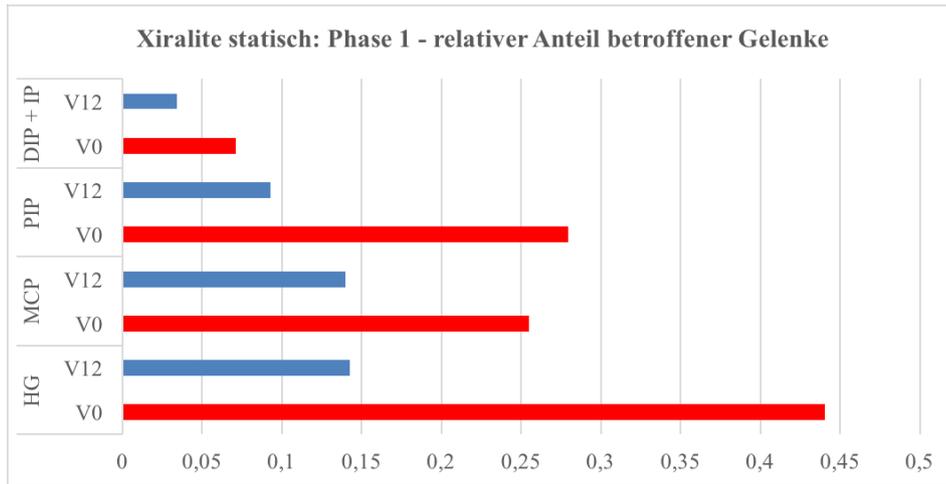


Abbildung 16: Relativer Anteil betroffener Gelenke in Phase 1 der statischen Xiralite®-Auswertung, sortiert nach Gelenkebenen. Visite Monat 0 und 12 werden getrennt betrachtet.

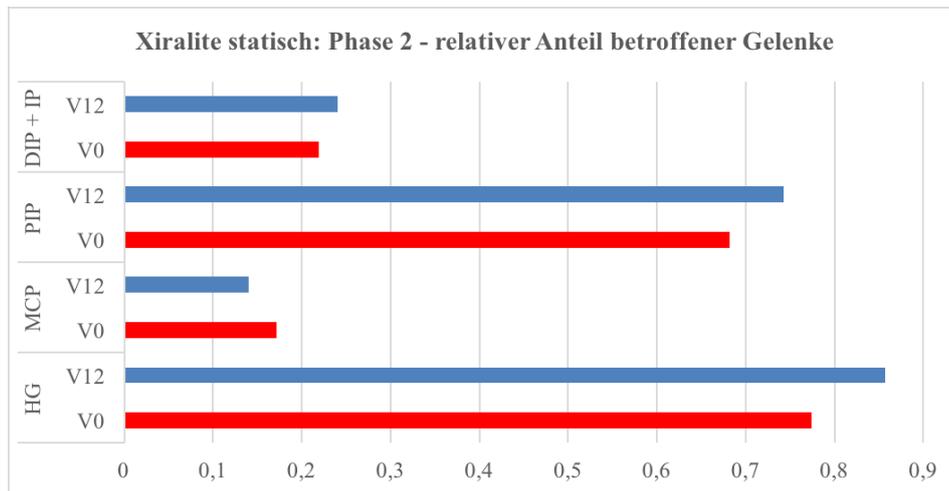


Abbildung 17: Relativer Anteil betroffener Gelenke in Phase 2 der statischen Xiralite®-Auswertung, sortiert nach Gelenkebenen. Visite Monat 0 und 12 werden getrennt betrachtet.

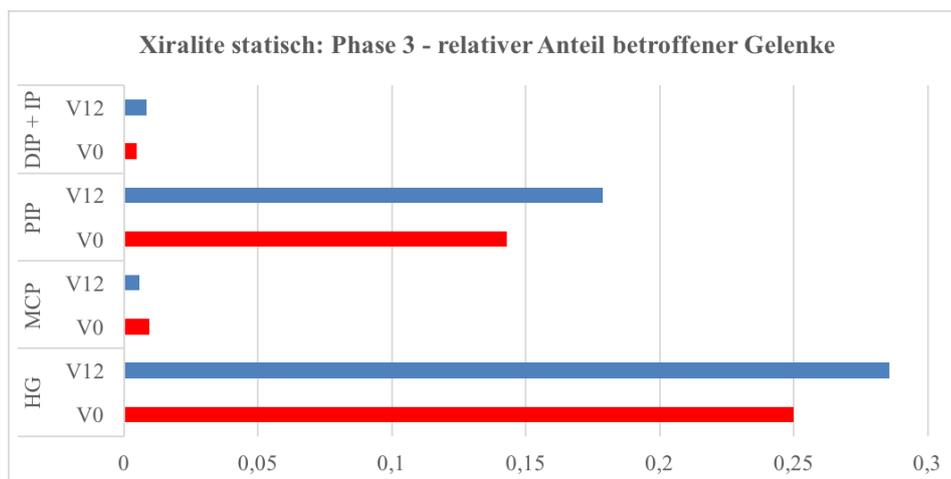


Abbildung 18: Relativer Anteil betroffener Gelenke in Phase 3 der statischen Xiralite®-Auswertung, sortiert nach Gelenkebenen. Visite Monat 0 und 12 werden getrennt betrachtet.

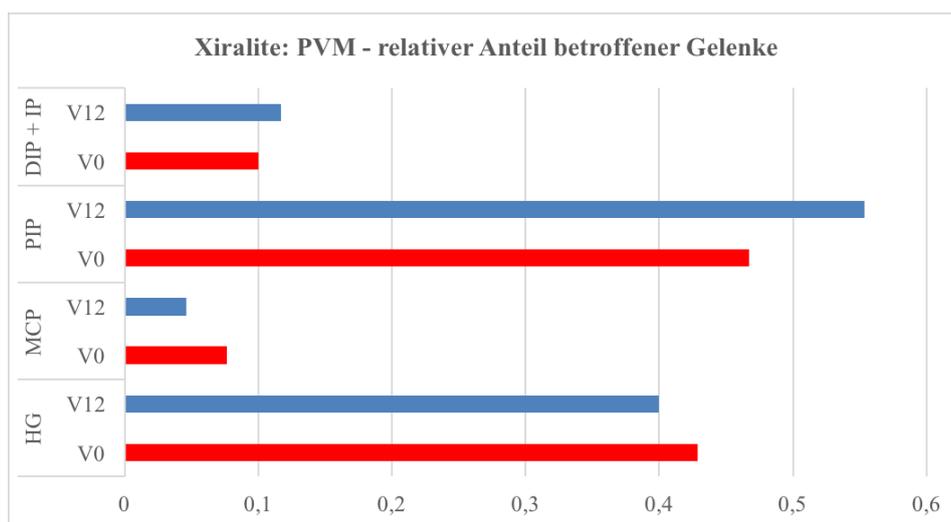


Abbildung 19: Relativer Anteil betroffener Gelenke im Prima Vista Modus der statischen Xiralite®-Auswertung, sortiert nach Gelenkebenen. Visite Monat 0 und 12 werden getrennt betrachtet.

6.4.7 Analysen zu Xiralite® und ausgewählten Endpunkten

Die Aufteilung der Patienten (mit vollständigen Studiendaten, n = 35) nach den DAS28(BSG)-Responsekriterien ergibt eine Gruppe von n = 16 Respondern ($\text{DAS28(BSG)} \leq 3,2$) und n = 19 Non-Respondern ($\text{DAS28(BSG)} > 3,2$). Abbildung 20 stellt die Phasen des Xiralite® statisch für beide Gruppen dar. In Phase 1 liegt der initiale Median jeweils bei 5,0 und sinkt bei den Respondern auf 0,5 ($p = 0,052$), bei den Non-Respondern auf 1,0 ($p = 0,046$) nach einem Jahr. Die Responder haben im Mittel höhere Ausgangswerte (Mittelwert 18,37 (SD 20,82)) als die Non-

Responder (Mittelwert 10,4 (SD 12,38)). Phase 2 zeigt einen Anstieg des Median von 16,0 auf 17,0 ($p = 0,97$) bei den Respondern, im Gegensatz dazu sinkt der Median bei den Non-Respondern in Phase 2 von 17,5 auf 11,0 ($p = 0,45$) bei Visite Monat 12. Die Mediane in Phase 3 und PVM sind nahezu konstant nach einem Jahr. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

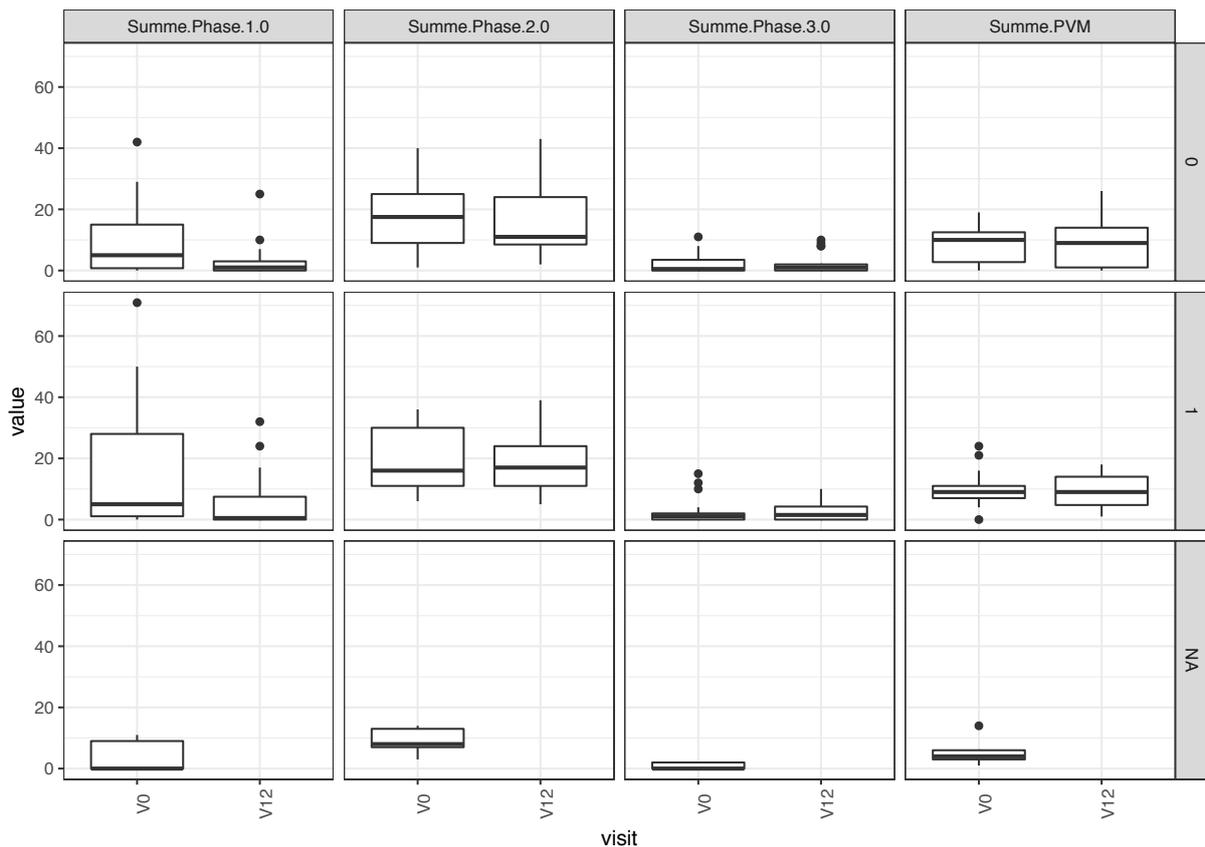


Abbildung 20: Endpunktanalyse DAS28(BSG)-Response für Xiralite® statisch, Visite Monat 0 (V0) und Monat 12 (V12) für alle Phasen; 0 = Non-Responder ($DAS28(BSG) > 3,2$), 1 = Responder ($DAS28(BSG) \leq 3,2$), NA = fehlende Bildgebung bei Abschlussvisite.

Abbildung 21 stellt die Analyse mit dem Endpunkt DAS28(BSG)-Remission ($DAS28 < 2,6$) dar. 24 Patienten haben das Remissionsstadium am Ende der Studie nicht erreicht (0), n = 11 Patienten hingegen schon (1). Die Phase 1 stellt sich sehr ähnlich wie bei den oben genannten Response-Kriterien dar. Beide Gruppen zeigen im Median einen Rückgang von 5,0 auf 0,0 ($p < 0,05$) bzw. 5,0 auf 1,0 ($p < 0,1$). In Phase 2 steigen tendenziell beide Gruppen im Median an: von 14,5 auf 15,0 ($p = 0,89$) bei der Remissions-Gruppe und von 16,0 auf 19,3 ($p = 0,31$) bei der Nicht-Remissions-Gruppe. Im PVM sinkt der Median bei den Non-Respondern bezüglich Remission (0)

von 10,0 auf 8,5 ($p = 0,96$), bei den Respondern (1) wird ein leichter Anstieg verzeichnet. Die Phase 3 zeigt auch bei den Remissionskriterien keine signifikanten Unterschiede.

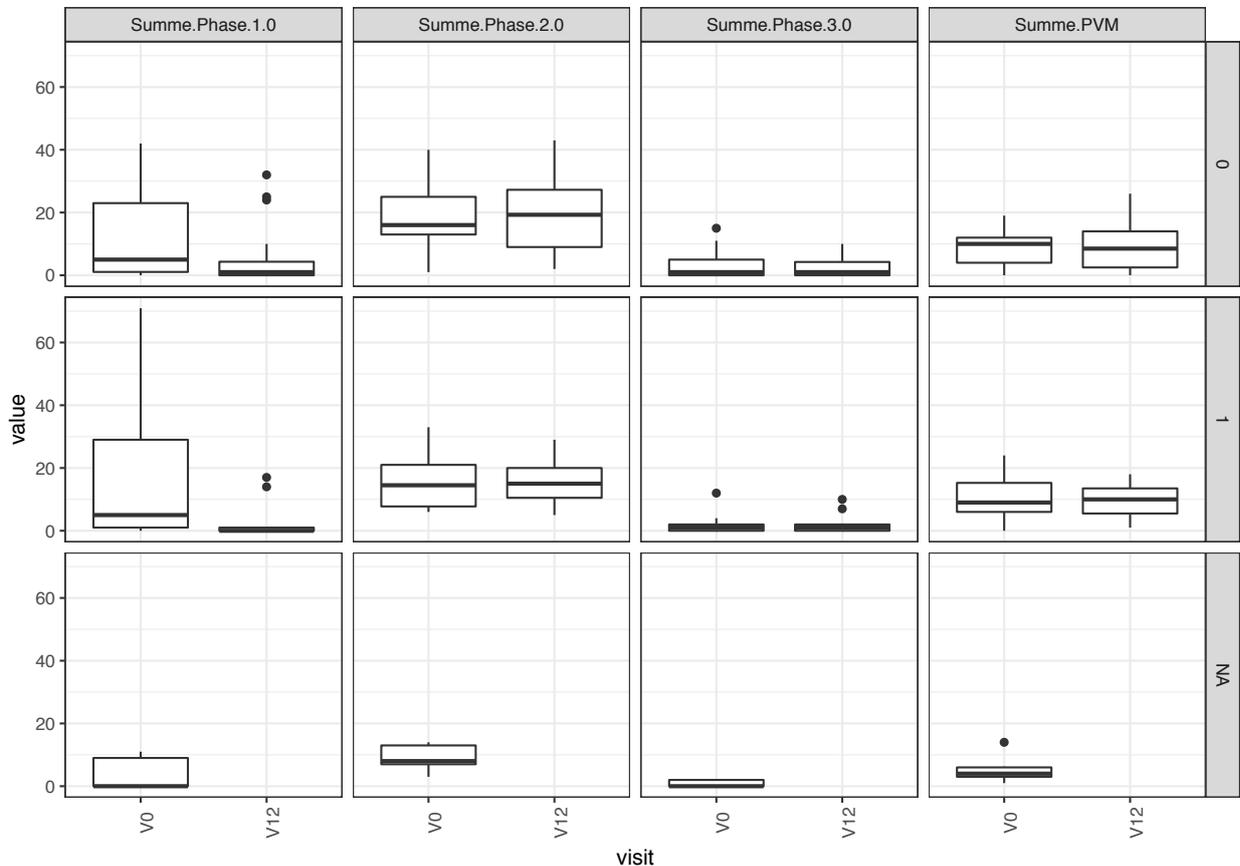


Abbildung 21: Endpunktanalyse DAS28(BSG)-Remission für Xiralite® statisch, Visite Monat 0 (V0) und Monat 12 (V12) für alle Phasen; 0 = Non-Responder ($DAS28(BSG) \geq 2,6$), 1 = Responder ($DAS28(BSG) < 2,6$), NA = fehlende Bildgebung bei Abschlussvisite.

Die Endpunktanalyse des Xiralite® mit FFbH von $\geq 80\%$ ist in Abbildung 22 dargestellt. 27 Patienten haben nach 12 Monaten einen FFbH $\geq 80\%$ erreicht (1). Sie zeigen deutlich höhere Summenscores in Phase 1 bei der Baseline-Untersuchung (Median 9,0) und nach einem Jahr ist eine starke Verbesserung mit einem Median von 1,0 ($p = 0,085$) zu sehen. Non-Responder nach FFbH ($n = 8$) haben an beiden Untersuchungszeitpunkten nur minimale Signalanreicherungen im Xiralite®. Der Median liegt jeweils bei 0,0, die mittlere Differenz zwischen beiden Zeitpunkt liegt bei 5,75 (SD 14,84). In der Phase 2 wird bei Patienten mit gesteigerter Funktionskapazität nach einem Jahr verstärkte Aktivität gesehen (Median von 16,0 auf 18,0). Non-Responder hingegen sinken von 13,0 auf 10,0 im Median. Phase 3 zeigt beinahe identische Mediane für beide Gruppen

und zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Im PrimaVistaModus wird ein leichter Anstieg nach einem Jahr bei den Non-Respondern verzeichnet (Median von 5,0 auf 8,0; $p = 0,35$).

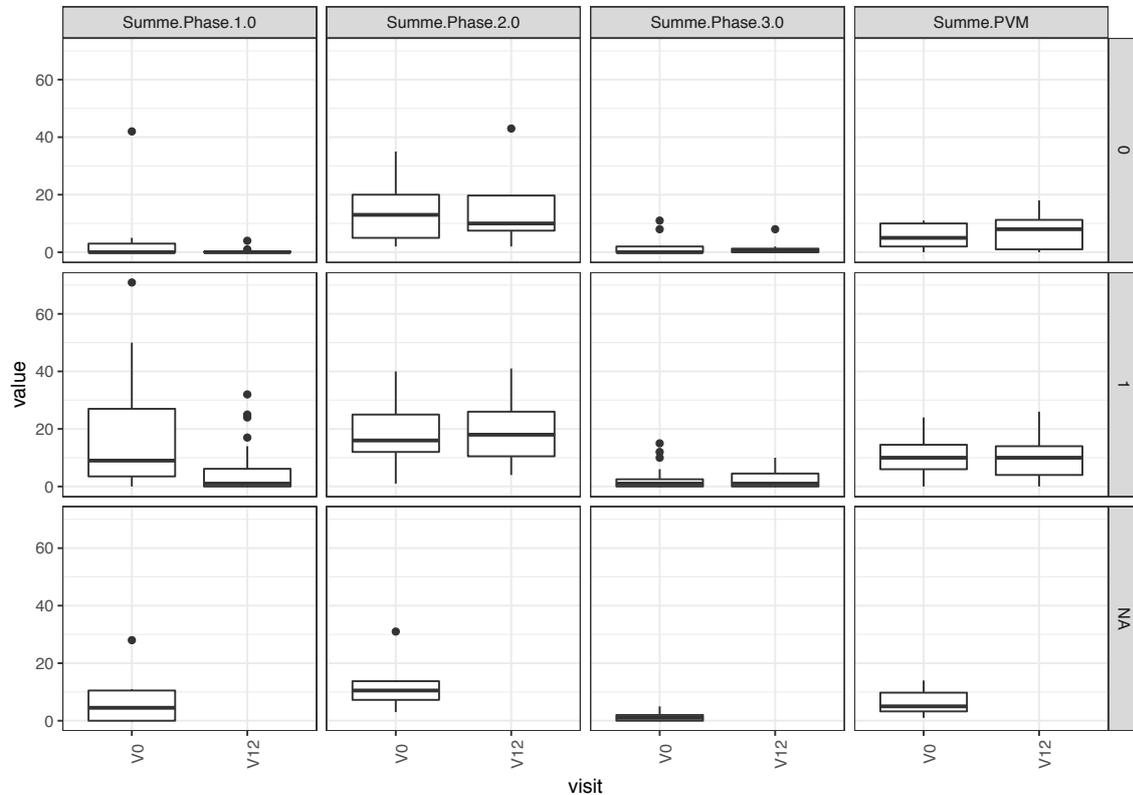


Abbildung 22: Endpunktanalyse FFbH $\geq 80\%$ für Xiralite® statisch, Visite Monat 0 (V0) und Monat 12 (V12) für alle Phasen; 0 = Non-Responder (FFbH $< 80\%$), 1 = Responder (FFbH $\geq 80\%$), NA = Responderstatus nicht zu eruieren aufgrund fehlender Abschlussvisiten bzw. fehlender Bildgebung an V12.

Im Health Assessment Questionnaire haben 25 Patienten nach einem Jahr einen Score $\leq 0,5$ und gelten somit als Responder (s. Abbildung 23, Gruppe 1). Diese Patientengruppe weist in Phase 1 des Xiralite®-Summenscores deutlich höhere Ausgangswerte (Median 9,0) als die Gruppe der Non-Responder auf (Median 2,0). Nach einem Jahr ist eine signifikante Reduktion auf einen Median von 1,0 ($p = 0,017$) zu sehen. Auch Patienten mit höheren Werten im HAQ zeigen bei der Abschlussuntersuchung weniger Signalanreicherungen in Phase 1 (Median 0,0; $p = 0,12$). Wird der Grenzwert des HAQ verringert ($HAQ \leq 1$) erreichen knapp 84 % der Patienten ($n = 31$) ein gutes funktionelles Outcome; hier sinkt der Median in Phase 1 von initial 6,0 auf 1,0 ($p = 0,0034$) bei den Respondern; Patienten mit $HAQ > 1$ nach einem Jahr liegen im Median bei 0,0 zu beiden Zeitpunkten (siehe Tabelle 12).

Phase 2 stellt sich insgesamt ähnlich wie bei der Analyse zum FFbH dar: Non-Responder haben einen Rückgang des Summenscores, Responder steigen tendenziell (aber nicht signifikant) an. Phase 3 zeigt auch beim HAQ-Fragebogen kaum Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Patienten mit geringer funktioneller Verbesserung im Studienverlauf haben im PVM gering ansteigende Werte: im Median von 4,5 auf 8,0 ($p = 0,3$).

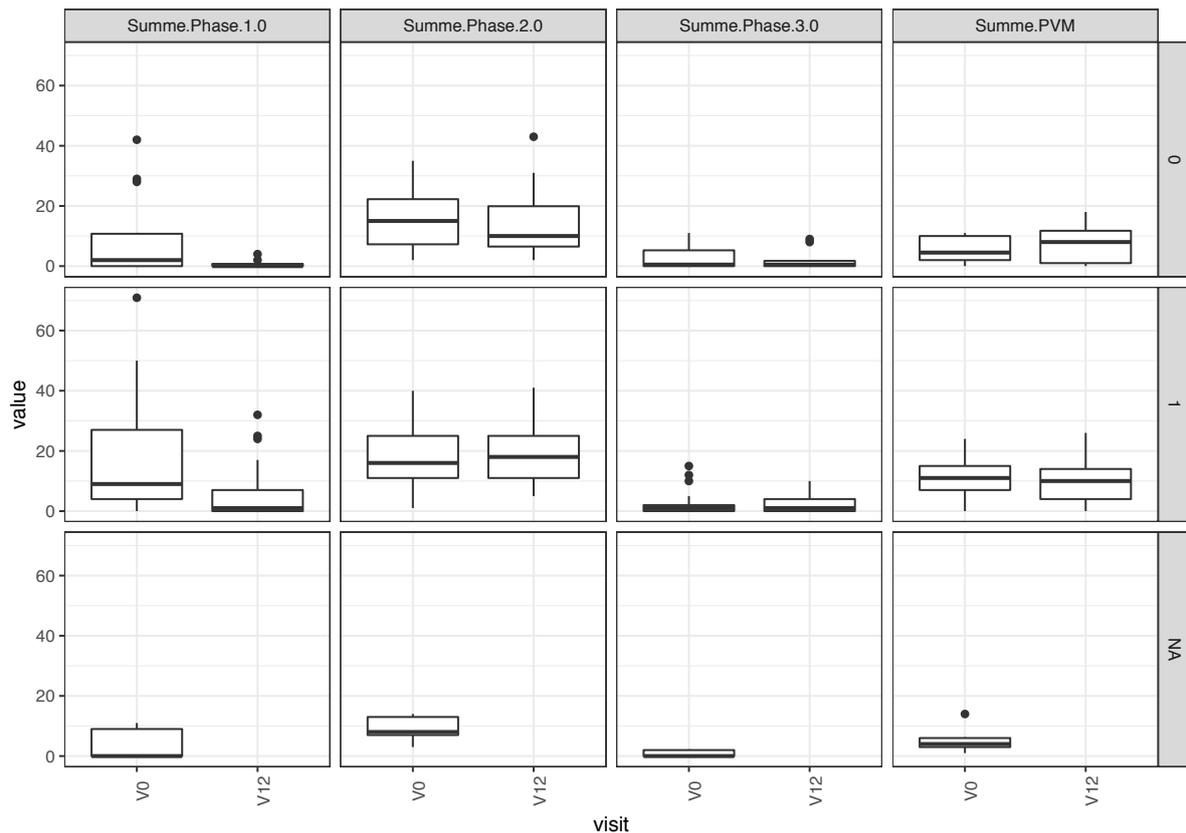


Abbildung 23: Endpunktanalyse $HAQ \leq 0,5$ für Xiralite® statisch; Visite Monat 0 (V0) und Monat 12 (V12) für alle Phasen; 0 = Non-Responder ($HAQ > 0,5$), 1 = Responder ($HAQ \leq 0,5$), NA = Responderstatus nicht zu eruieren aufgrund fehlender Abschlussvisiten bzw. fehlender Bildgebung an V12.

		Responder ($HAQ \leq 1$)			Non-Responder ($HAQ > 1$)		
		V0	V12	P-Wert	V0	V12	P-Wert
Phase 1	MW (SD)	15.85(17.49)	4.78(8.58)	0.0034	4.83(11.36)	1(2)	1
	MN (IQR)	6(24)	1(4.64)		0(0.75)	0(1)	
	(Min; Max)	(0;70.91)	(0;32)		(0;28)	(0;4)	
Phase 2	MW (SD)	18.86(10.62)	19.3(11.04)	0.5506	13.33(10.8)	9(7.75)	1
	MN (IQR)	16(13.5)	18(15.5)		11(12.75)	7(6)	
	(Min; Max)	(1;40)	(4;43)		(2;31)	(2;20)	

Phase 3	MW (SD)	2.84(4.13)	2.84(3.44)	0.4813	1.17(2.04)	0.25(0.5)	1
	MN (IQR) (Min; Max)	1(3.5) (0;15)	1(4.5) (0;10)		0(1.5) (0;5)	0(0.25) (0;1) (0;5)	
PVM	MW (SD)	9.76(6.19)	9.15(6.37)	0.5083	7(3.79)	7.75(8.73)	0.625
	MN (IQR) (Min; Max)	10(8) (0;24)	9(10) (0;26)		7.5(5.75) (2;11)	6.5(12.75) (0;18)	

Tabelle 12: Xiralite®-Endpunktanalyse HAQ ≤ 1 für Xiralite® statisch; Visite Monat 0 (V0) und Monat 12 (V12) für alle Phasen.

Abbildung 24 unterteilt die Summenscores von Xiralite® in eine Gruppe von Patienten, deren Therapie bis Monat 9 der Studie nicht geändert wurde (Gruppe 0, n = 14) bzw. in eine Gruppe, deren Therapie eskaliert oder umgestellt (bspw. im Sinne einer Kombinationstherapie von 2 csDMARDs oder Beginn eine bDMARD-Therapie) wurde (Gruppe 1, n = 21).

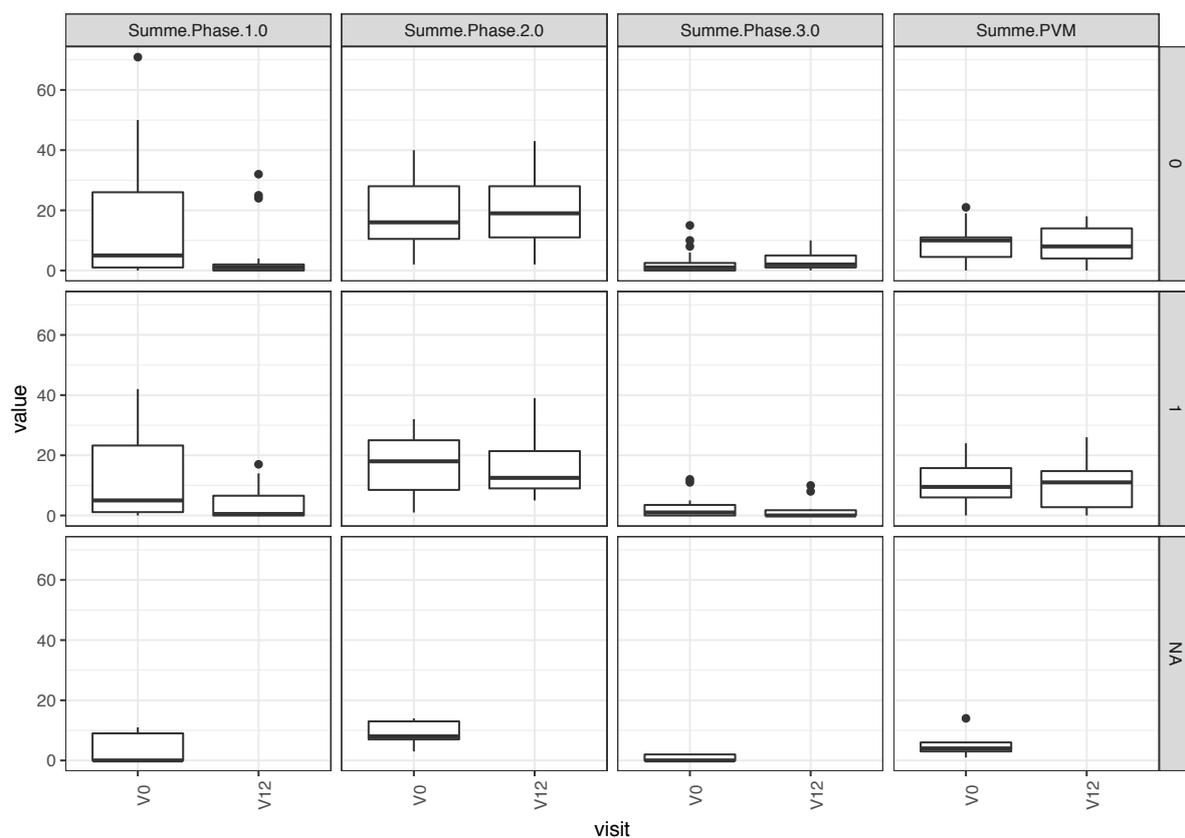


Abbildung 24: Endpunktanalyse zu Xiralite® und Therapieänderungen bis Monat 9; Visite Monat 0 (V0) und Monat 12 (V12) für alle Phasen dargestellt. 0 = Patienten, die keine Therapieänderung bis Monat 9 hatten; 1 = Therapieänderung bis Monat 9; NA = Patienten mit fehlenden Abschlussvisiten.

Beide Gruppen zeigen insgesamt ähnliche Werte für die Summenscores. In Phase 1 ist eine Reduktion von Median 5,0 auf 0,5 (Gruppe 1, $p = 0,08$) bzw. 1,0 (Gruppe 0, $p = 0,02$) zu verzeichnen. Patienten ohne Therapieänderung zeigen bei der Abschlussvisite eine leicht erhöhte Signalaktivität in Phase 2 des Xiralite® (Median von 16,0 auf 19,0; $p = 0,26$), wohingegen der Median bei der zweiten Kohorte von 18,0 auf 12,5 sinkt ($p = 0,68$). Der PrimaVistaModus zeigt hier ein gegensätzliches Verhalten: die Patientengruppe mit Therapieänderung hat an Visite 12 höhere Summenscores (Median von 9,5 auf 11,0; $p = 0,89$) als die andere Gruppe. Die Phase 3 kann auch in dieser Analyse keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen aufzeigen.

6.5 Xiralite® und DAS28

Tabelle 13 zeigt die Korrelationen zwischen den einzelnen Summenscores der Xiralite®-Phasen und drei Parametern des DAS28, sowie dem Score des DAS28(BSG) und DAS28(CRP). Phase 1 korreliert moderat mit dem CRP-Wert an V0, eine ähnliche Korrelation liegt zwischen dem DAS28(CRP) und Phase 2 vor. Zum Zeitpunkt der Abschlussvisite gibt es nur eine moderate negative Korrelation zwischen dem PVM-Summscore und dem CRP-Wert an V12. Darüber hinaus gibt es keine signifikanten Korrelationen zwischen den Summenscores der Xiralite®-Phasen und BSG, CRP oder VAS (Patient).

	Visite Monat 0				Visite Monat 12			
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	PVM	Phase 1	Phase 2	Phase 3	PVM
DAS28 BSG	0,15	0,23	0,12	0,17	0,0058	0,08	0,08	0,018
DAS28 CRP	0,23	0,29 ($p < 0,1$)	0,11	0,19	0,06	0,12	0,1	0,09
BSG	0,18	0,03	0,11	0,054	-0,1	-0,2	-0,15	-0,28
CRP	0,28 ($p < 0,1$)	0,26	0,08	0,21	0,067	-0,15	-0,0052	-0,44 ($p < 0,05$)
VAS Patient	-0,09	0,02	-0,041	-0,11	0,19	-0,053	-0,012	-0,059

Tabelle 13: Korrelationen des Xiralite®-Summenscores mit dem DAS28(BSG) bzw. DAS28(CRP) und den jeweiligen Parametern

6.6 Xiralite® und klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfasst die Qualitäten Druckschmerz und Schwellung. Beide werden im Folgenden getrennt mit den Ergebnissen der Xiralite®-Untersuchung verglichen. Für diese Analysen wurden die DIP-Gelenke ausgeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Xiralite®-Scores mit der klinischen Untersuchung zu erreichen, da diese beim DAS28 nicht erfasst werden.

6.6.1 Summenscore Xiralite® und klinische Untersuchung

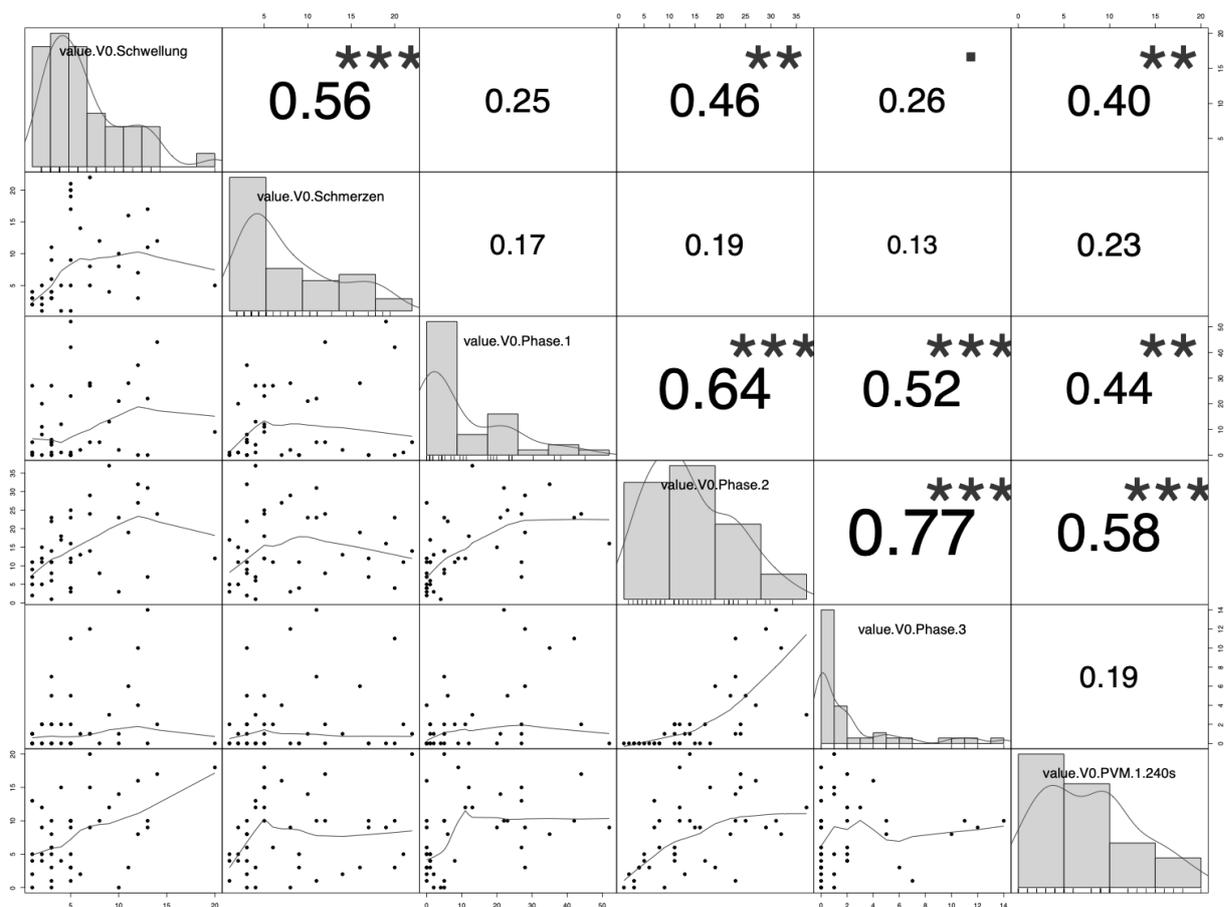


Abbildung 25: Korrelationen der Summenscores von Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 0

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (Abbildung 25) korreliert der Summenscore von Phase 2 des Xiralite® am besten mit der Anzahl der geschwollenen Gelenke ($r = 0,46$, $p < 0,01$), gefolgt von PVM mit $r = 0,40$ ($p < 0,01$). Schmerzhaftige Gelenke zeigen keine Korrelationen mit den Xiralite®-Summenscores. Nach einem Jahr (Abbildung 26) liegt die Korrelation zwischen Phase 2 und geschwollenen Gelenken bei $r = 0,55$ ($p < 0,001$). Phase 3 und PVM haben mäßige

Korrelationen, Phase 1 zeigt keine Korrelation zwischen Gelenkuntersuchung und Xiralite®-Befund. Schmerzhaft Gelenke korrelieren an V12 mit dem PVM schwach ($r = 0,31$, $p < 0,1$).

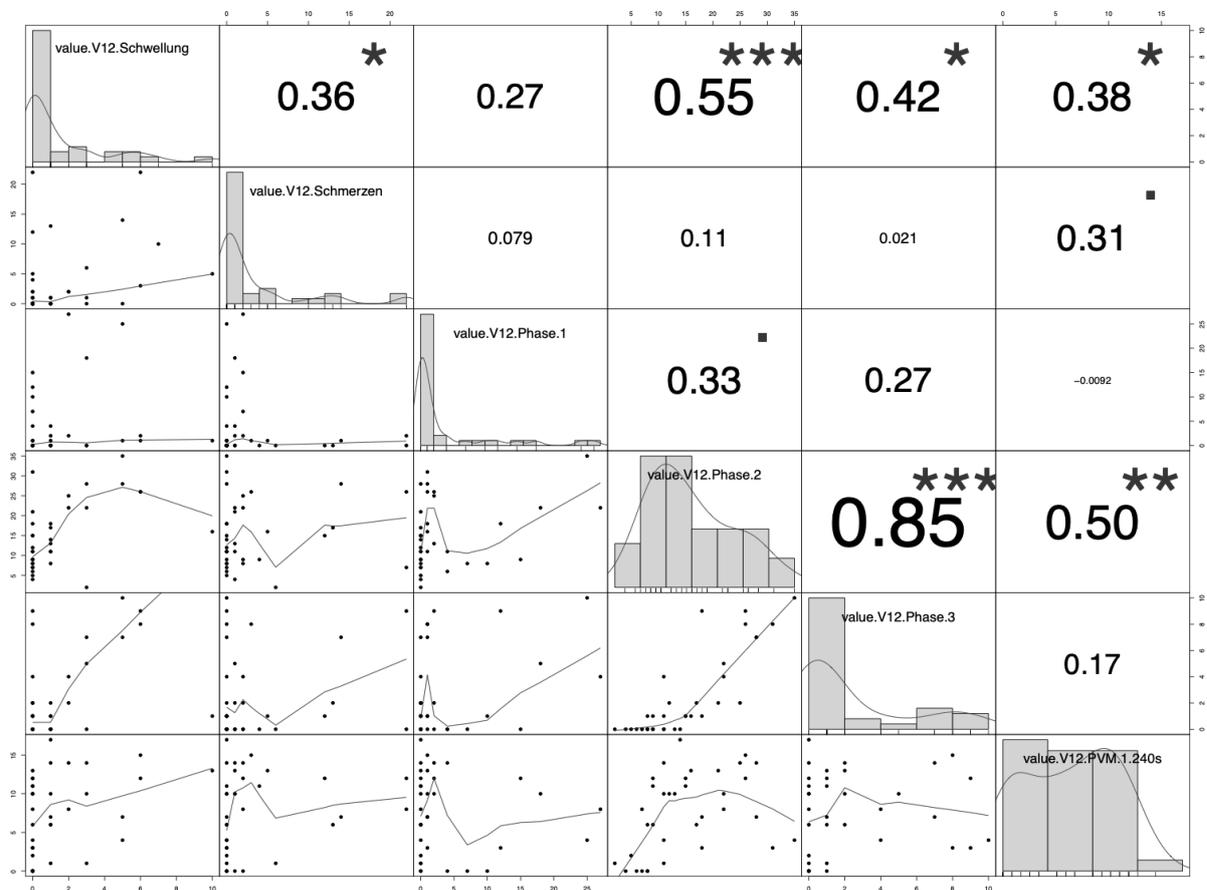


Abbildung 26: Korrelationen der Summenscores von Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 12

Die Abbildung 27 stellt die Summenscores der Xiralite®- und der Gelenkuntersuchung graphisch gegenüber. Insgesamt sinken bei Schwellung und Schmerz die Scores nach einem Jahr von einem Median von 5,0 auf 1,0 (Schmerzen) bzw. 0,0 (Schwellung) (jeweils $p < 0,0001$). Auch in Phase 1 des Xiralite® ist dieser Abfall des Summenscores® deutlich: von Median 5,0 bei Baseline auf Median 1,0 an V12 ($p = 0,0021$). Im Gegensatz dazu bleiben die anderen Phasen und PVM im Median eher stabil oder steigen leicht an.

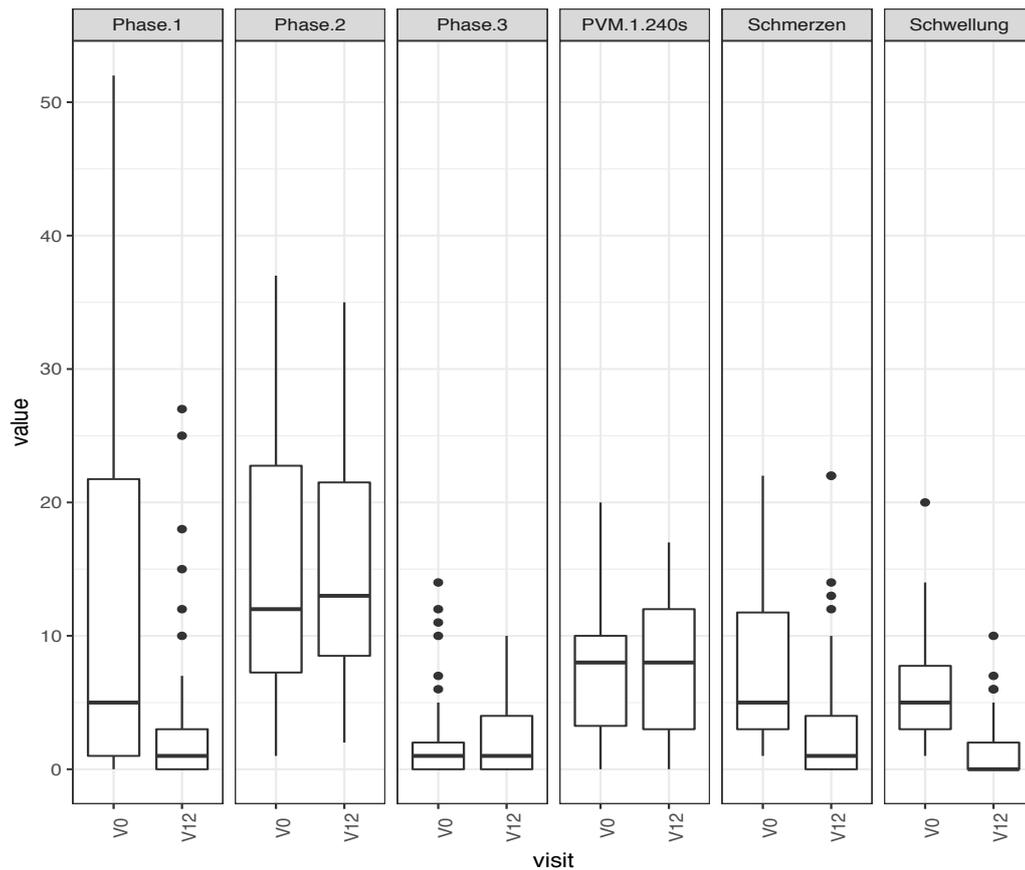


Abbildung 27: Boxplot - Summenscores von Xiralite® und klinischer Untersuchung an Visite Monat 0 (V0) und Monat 12 (V12).

6.6.2 Anzahl betroffener Gelenke im Xiralite® und der klinischen Untersuchung

Bei einem Xiralite®-Score von ≥ 1 gilt das untersuchte Gelenk als betroffen. Die Summe der betroffenen Gelenke im Xiralite® wurde mit der Summe der betroffenen Gelenke in der klinischen Untersuchung verglichen. Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung korreliert auch in dieser Analyse (Abbildung 28) die Phase 2 im Xiralite® am besten mit Schwellung ($r = 0,47$, $p < 0,01$), etwas schwächer auch der PVM. Schmerzhaftes Gelenke und die Anzahl betroffener Gelenke im Xiralite® korrelieren zur Baseline gar nicht. Nach einem Jahr (Abbildung 29) korreliert der PVM mit schmerzhaften Gelenken schwach ($r = 0,31$, $p < 0,1$). Geschwollene Gelenke sind bei der Abschlussvisite weiterhin am stärksten mit Phase 2 korreliert ($r = 0,50$, $p < 0,01$), auch für Phase 3 finden sich moderate Korrelationen.

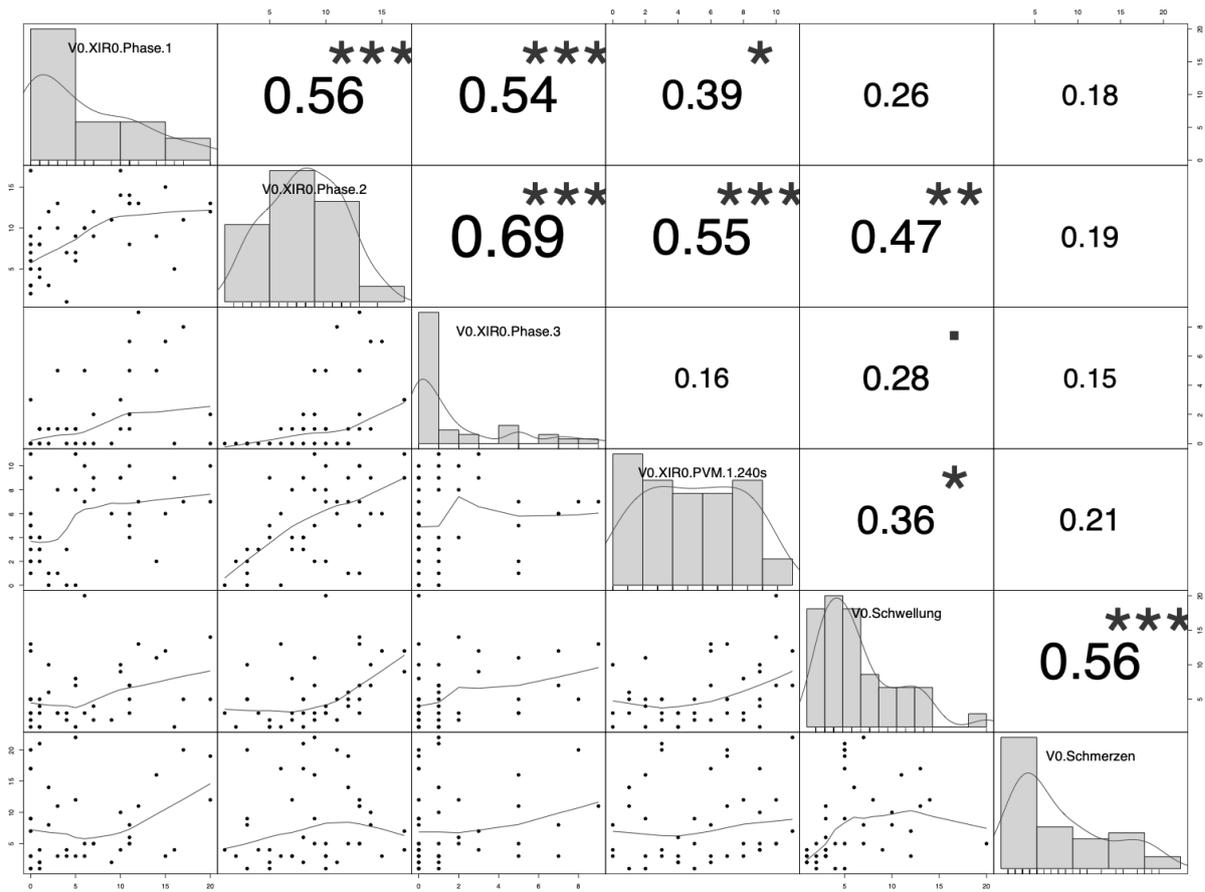


Abbildung 28: Korrelationen aus Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt Visite Monat 0.

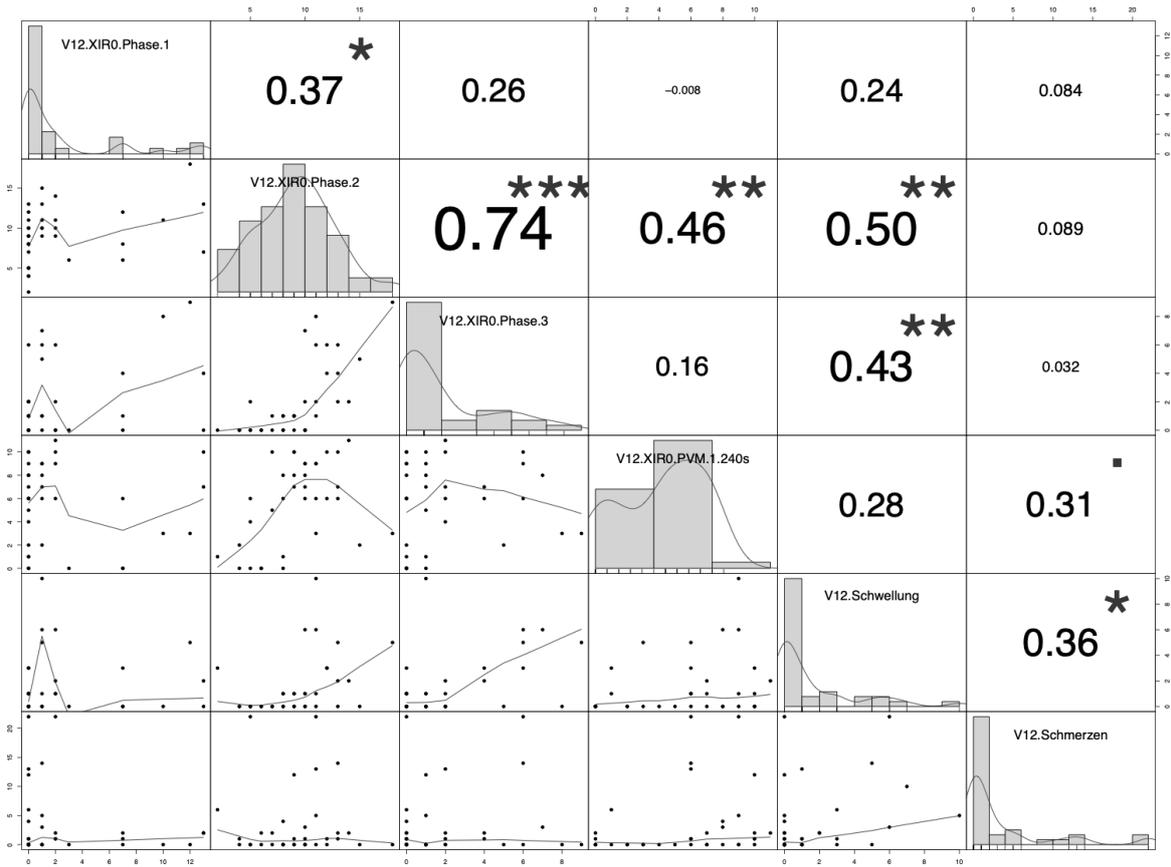


Abbildung 29: Korrelationen aus Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 12.

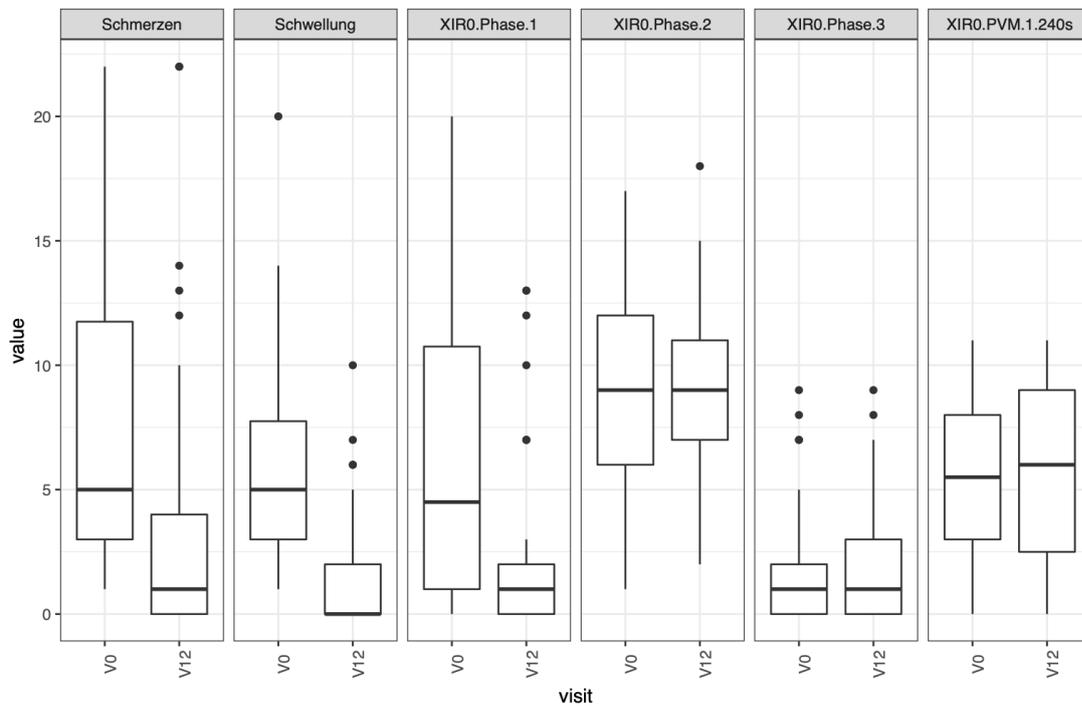


Abbildung 30: Boxplot - Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung zum Zeitpunkt der Visite Monat 0 und 12.

Eine Gegenüberstellung der Summe aller betroffenen Gelenke im Xiralite® und der Gelenkuntersuchung ist in Abbildung 30 zu sehen. Das Verhältnis beider Untersuchungsmethoden ist ähnlich zu den Summenscores in Abbildung 27. Druckschmerz und Schwellung liegen initial bei einem Median von 5,0 und sinken nach einem Jahr auf 1,0 bzw. 0,0 (jeweils $p < 0,0001$). Im Xiralite® Phase 1 ist die Signalintensität bei der Abschlussuntersuchung von 4,5 auf 1,0 im Median reduziert ($p < 0,0006$). Die anderen Phasen zeigen keine signifikante Veränderung nach einem Jahr.

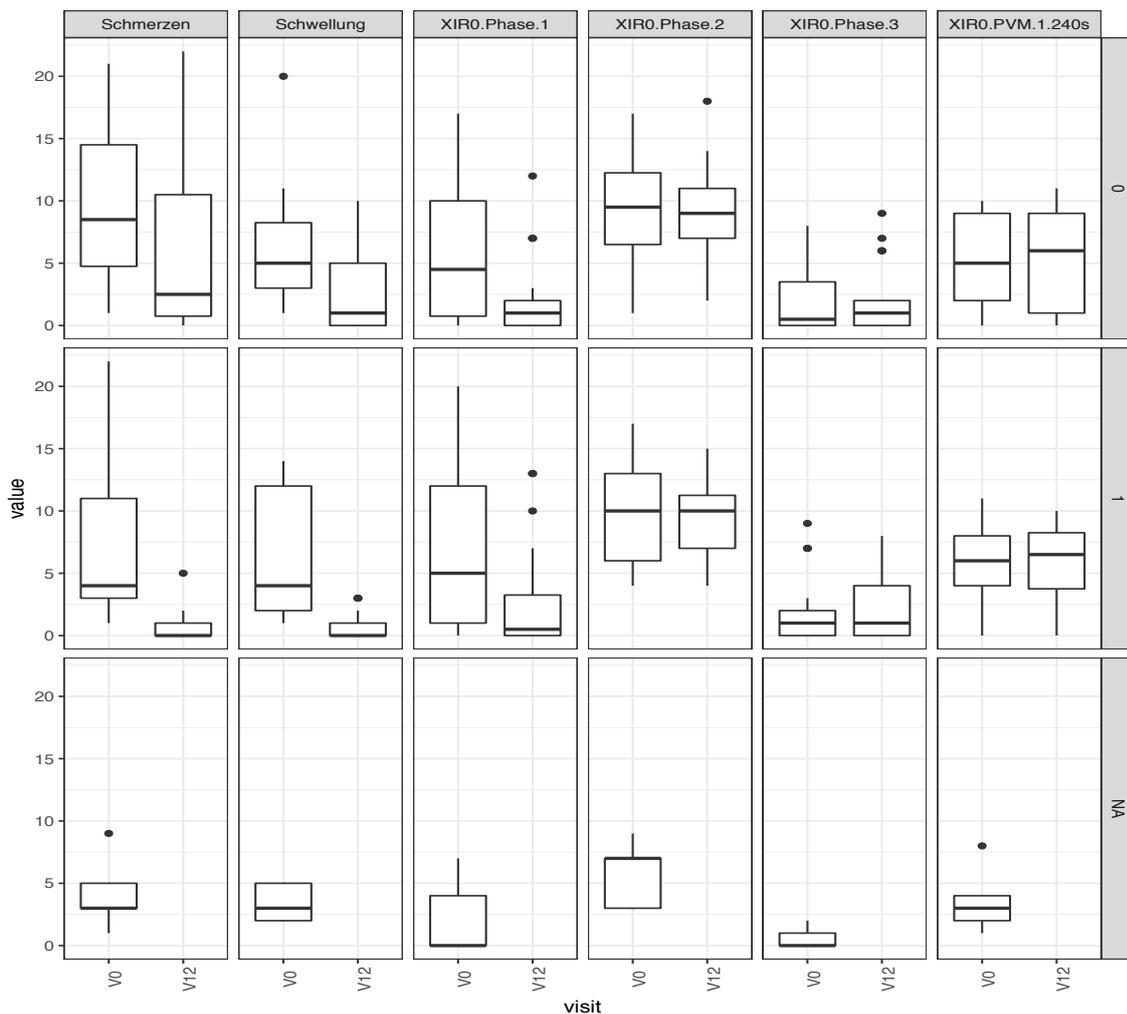


Abbildung 31: Boxplot - Anzahl der betroffenen Gelenke in Xiralite® und klinischer Untersuchung aufgeteilt nach DAS28(BSG)-Response zum Zeitpunkt Visite Monat 0 und 12; 0=Non-Responder ($DAS28(BSG) > 3,2$), 1 = Responder ($DAS28(BSG) \leq 3,2$), NA = Responderstatus nicht zu eruieren aufgrund fehlender Abschlussvisiten.

In Abbildung 31 wurden die Patienten zusätzlich anhand ihres DAS28(BSG)-Scores zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung in eine Responder- (1) und eine Non-Responder-Gruppe (0) eingeteilt. Beide Gruppen haben einen deutlichen Rückgang betroffener druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke. Darüber hinaus zeigt Phase 1 des Xiralite® auch hier eine signifikante Reduktion auffälliger Gelenke ($p < 0,05$). Die anderen Phasen des Xiralite® und der PVM können diesen abfallenden Trend bei der Abschlussvisite nicht zeigen. Non-Responder haben bei der Baseline eine größere Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (Median 8,5) als die Gruppe der Responder (Median 4,0). Die Differenz nach einem Jahr ist mit einem Median von -4,0 jedoch gleich.

6.7 Arthrosonographie anhand des US7-Score

6.7.1 5-Gelenke-Summenscore

Für die Auswertung der Ultraschalldaten wurden nur die fünf im Ultraschall untersuchten Gelenke der stärker betroffenen Hand (Handgelenk, MCP 2/3, PIP 2/3) einbezogen und mit den Summenscores derselben Gelenke im Xiralite® verglichen. In Tabelle 14 sind die Summenscores von Xiralite®- und den Ultraschall-Untersuchungen für beide Visitenzeitpunkte sowie die Differenzen aufgelistet. Tendenziell sinken die Mediane sowohl in B-Mode Synovitis/Tenosynovitis und PD-Mode-Synovitis, als auch in Phase 1 des Xiralite®. Ebenso lässt sich eine leicht rückläufige Tendenz der Phase 2 bei den fünf untersuchten Gelenken erkennen (von Median 4,0 auf 3,5). PD-Mode-Tenosynovitis und PVM des Xiralite® liegen im Median jeweils bei 2,0 und bleiben auch nach einem Jahr konstant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,1$). Auch Phase 3 ist gleichbleibend niedrig im Median.

		Monat der Visite		Differenz	p-Wert
		0	12		
B-Mode Synovitis	Mittelwert (SD)	7.15(3.01)	5.94(2.27)	-1.37(3.19)	0.0113
	Median (IQR)	7(3)	6(2.75)	-1(3)	
	(Min; Max)	(1;15)	(2;10)	(-9;7)	
B-Mode Tenosynovitis	Mittelwert (SD)	2.81(1.5)	2.38(1.07)	-0.65(1.52)	0.0239
	Median (IQR)	3(2)	2.5(1)	-0.5(1.75)	
	(Min; Max)	(0;5)	(0;4)	(-4;2)	

PD-Mode Synovitis	Mittelwert (SD)	5.05(3.02)	3.03(2.11)	-2.12(2.66)	0
	Median (IQR)	4(3)	3(1.75)	-1(3)	
	(Min; Max)	(1;15)	(0;11)	(-9;1)	
PD-Mode Tenosynovitis	Mittelwert (SD)	2.79(1.87)	2.26(1.05)	-0.76(1.67)	0.0163
	Median (IQR)	2(1.75)	2(1.75)	0(2.75)	
	(Min; Max)	(0;7)	(0;5)	(-4;1)	
Phase 1	Mittelwert (SD)	3.83(4.38)	1.38(2.83)	-2.55(4.88)	0.0102
	Median (IQR)	2(7)	0(1)	-1(5)	
	(Min; Max)	(0;15)	(0;10)	(-14;5)	
Phase 2	Mittelwert (SD)	4.17(2.92)	4.21(2.48)	-0.33(2.25)	0.4115
	Median (IQR)	4(4)	3.5(2.75)	0(3)	
	(Min; Max)	(0;12)	(0;11)	(-4;3)	
Phase 3	Mittelwert (SD)	0.61(0.95)	0.79(1.17)	0.15(1.28)	0.7718
	Median (IQR)	0(1)	0(1)	0(1)	
	(Min; Max)	(0;3)	(0;5)	(-2;4)	
PVM	Mittelwert (SD)	2.17(1.79)	1.74(1.33)	-0.58(1.79)	0.0866
	Median (IQR)	2(2)	2(2)	0(2)	
	(Min; Max)	(0;7)	(0;4)	(-5;3)	

Tabelle 14: 5-Gelenke-Summscore von Ultraschall und Xiralite® zu den Zeitpunkten Visite Monat 0 und Monat 12, sowie Differenz V12-V0; n = 34 Patienten für Ultraschall bzw. n = 33 Patienten für Xiralite®.

Abbildung 32 und Abbildung 33 stellen die Korrelationen zwischen den Summscores der fünf im Ultraschall untersuchten Gelenke (Handgelenk, MCP 2/3, PIP 2/3) und dem Summscore derselben Gelenke im Xiralite® dar. Zum Zeitpunkt der Baseline zeigen die Phasen 1 bis 3 moderate bis gute Korrelationen mit den verschiedenen Modi des Ultraschalls. Hervorzuheben sind die Untersuchungen von Tenosynovitis im Power-Doppler-Modus und Phase 1 bzw. 2 mit $r = 0,52$ bzw. $r = 0,62$. Außerdem zeigt auch der B-Mode Tenosynovitis ähnlich gute Korrelationen. Der p-Wert liegt jeweils bei $< 0,001$. Nach einem Jahr zeigt Phase 2 die besten Korrelationen mit den Ultraschalluntersuchungen, v.a. der Tenosynovitis. Auch Phase 3 weist gute Korrelationen mit B- und PD-Mode Tenosynovitis auf. Bei der Abschlussvisite sind keine signifikanten Korrelationen zwischen Phase 1 und den Ultraschall-Modi vorhanden. Der PVM zum Zeitpunkt 0 zeigt moderate Korrelationen mit den Ultraschall-Modi, an Zeitpunkt V12 sind die Korrelationen schlechter, außer für PD-Synovitis.

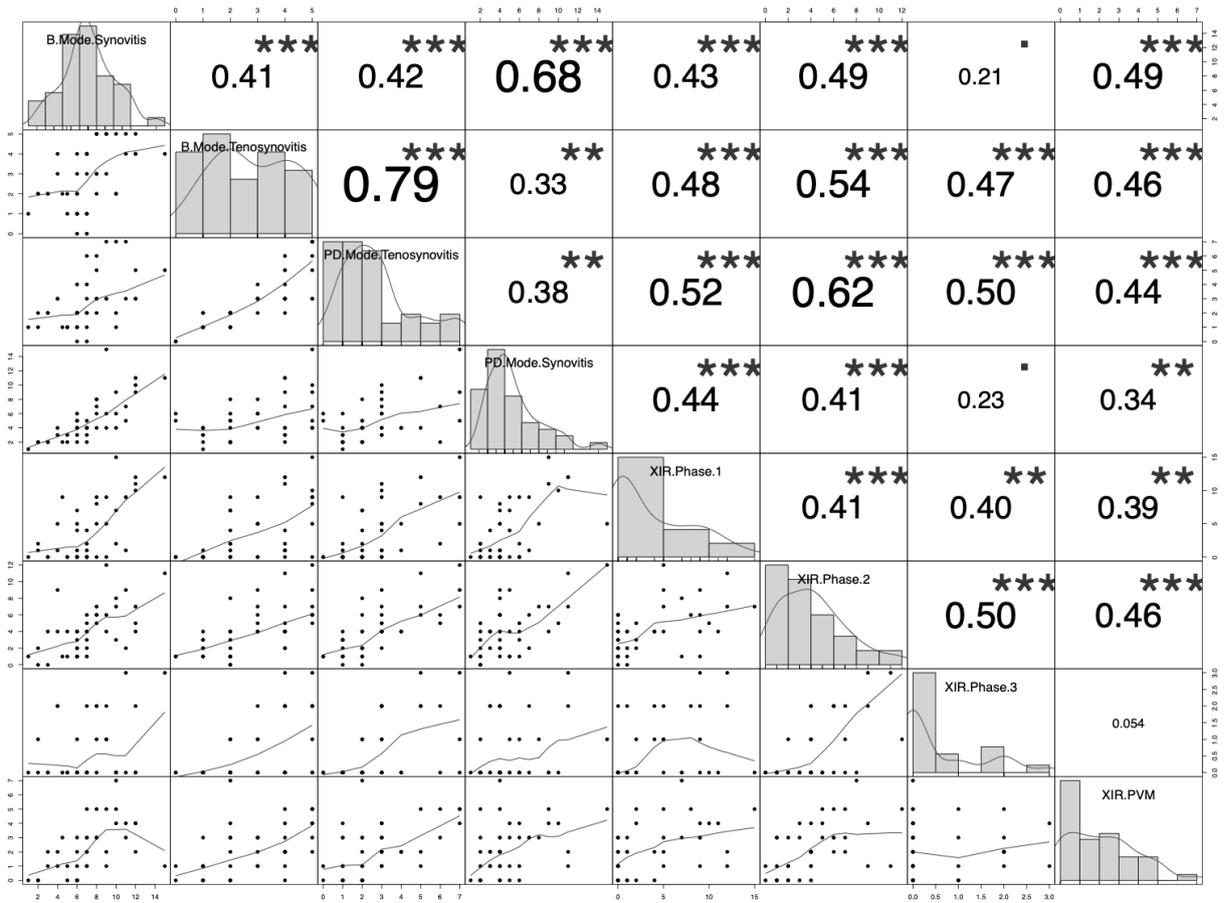


Abbildung 32: Korrelationen 5-Gelenke-Summenscore von Xiralite® und Ultraschall zum Zeitpunkt Visite Monat 0.

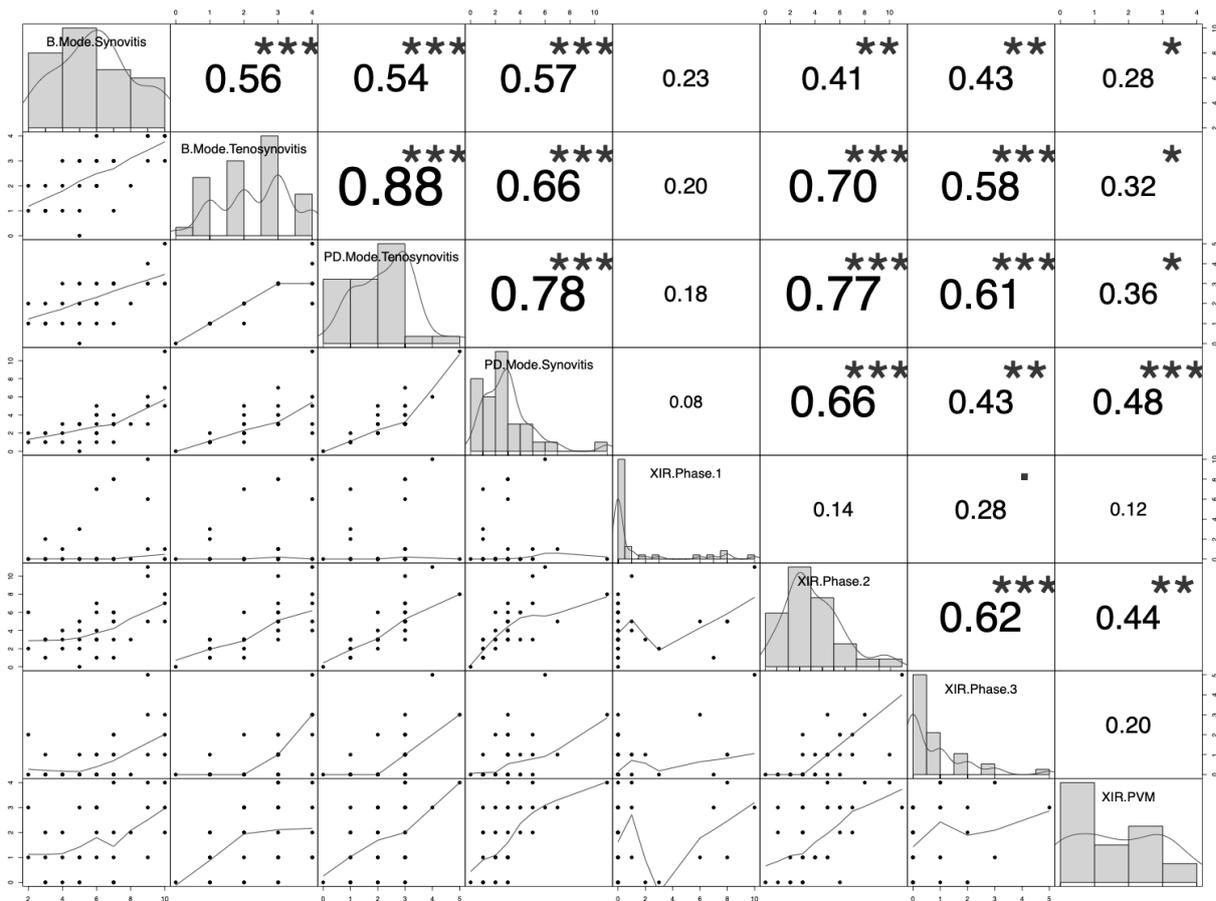


Abbildung 33: Korrelationen 5-Gelenke-Summscore von Xiralite® und Ultraschall zum Zeitpunkt Visite Monat 12.

6.7.2 Korrelationen auf Gelenkebenen

Das Handgelenk zeigt in der Einzelanalyse ähnlich wie die Summscore-Analysen moderate Korrelationen zwischen Phase 1 und den Ultraschall-Modi (B-Bild und Power-Doppler) bei der Baseline-Untersuchung, jedoch keine signifikanten Korrelationen an Visite Monat 12 (Abbildung 34 und Abbildung 35). Die Phase 2 kristallisiert sich bei der Abschlussvisite besonders stark heraus (Korrelationen zwischen $r = 0,69$ und $0,72$, $p < 0,001$). Phase 3 und PVM korrelieren insgesamt eher etwas weniger bzw. sind leicht abfallend im Verlauf.

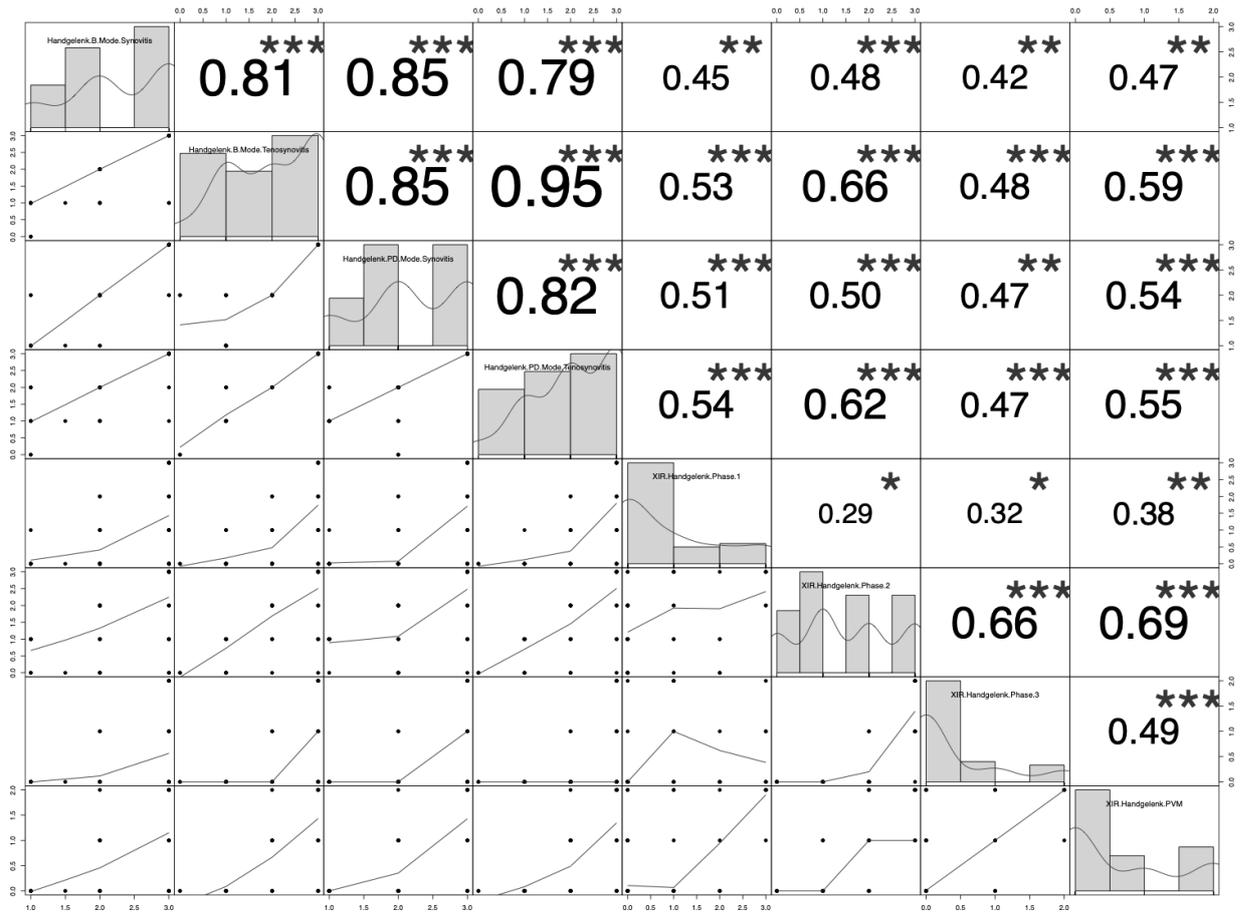


Abbildung 34: Korrelationen von US-Score und Xiralite® vom Handgelenk zum Zeitpunkt Visite Monat 0.

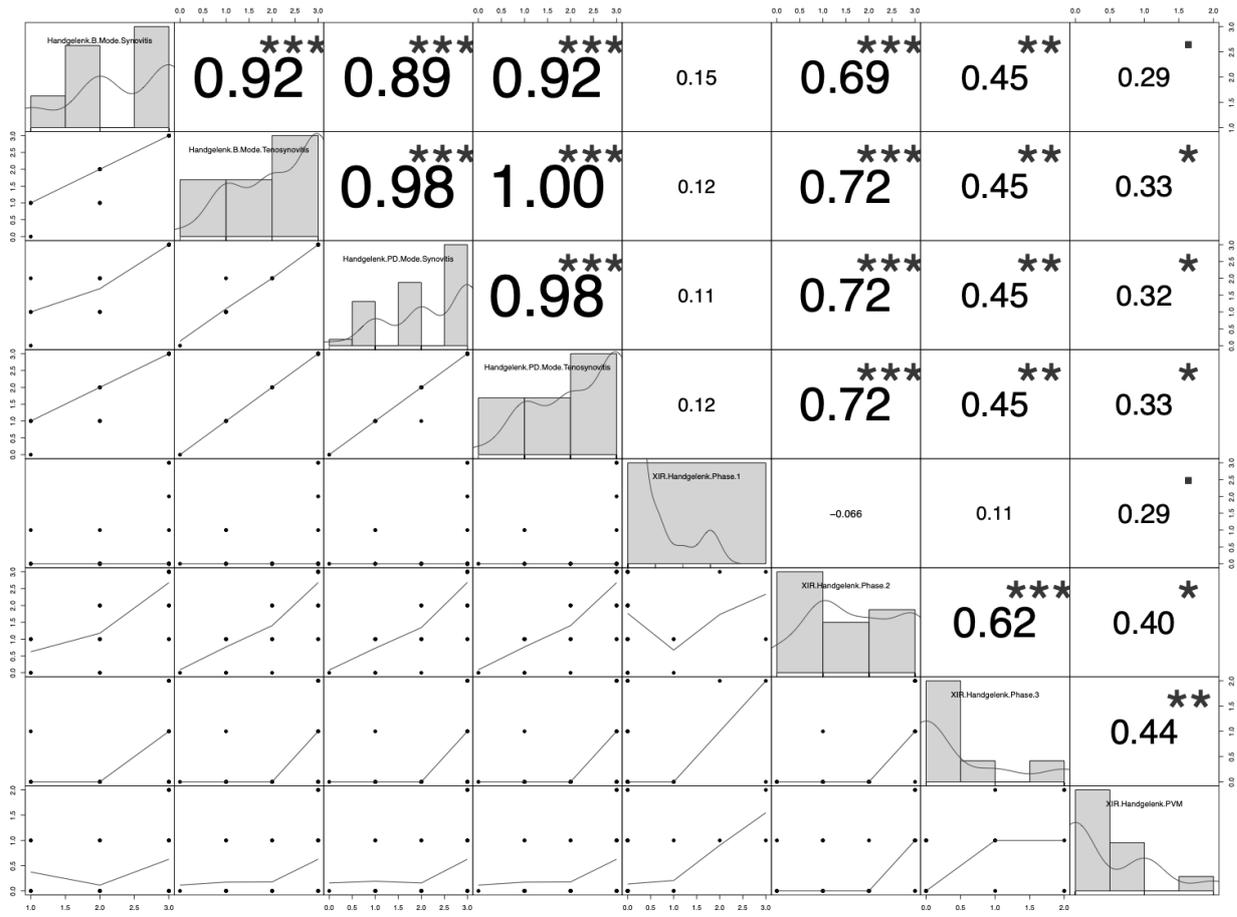


Abbildung 35: Korrelationen von US-Score und Xiralite® vom Handgelenk zum Zeitpunkt Visite Monat 12.

Auf der Ebene der MCP-Gelenke zeigen sich zur Baseline moderate Korrelationen zwischen Xiralite® in Phase 1 und 2 und den Ultraschalluntersuchungen (Abbildung 36). Nach einem Jahr gibt es keine signifikanten Korrelationen mit Phase 1 (Abbildung 37). Phase 2 und PD-Mode Synovitis zeigen bei der Abschlussuntersuchung die beste Korrelation mit $r = 0,5$ ($p < 0,01$). Aufgrund der insgesamt niedrigen Summenscores in Phase 3 können bei der Baseline-Untersuchung keine Korrelationskoeffizienten berechnet werden. Bei Monat 12 korreliert Phase 3 sehr gut mit PD-Mode-Tenosynovitis. Der PVM zeigt geringe bis moderate Korrelationen an beiden Zeitpunkten.

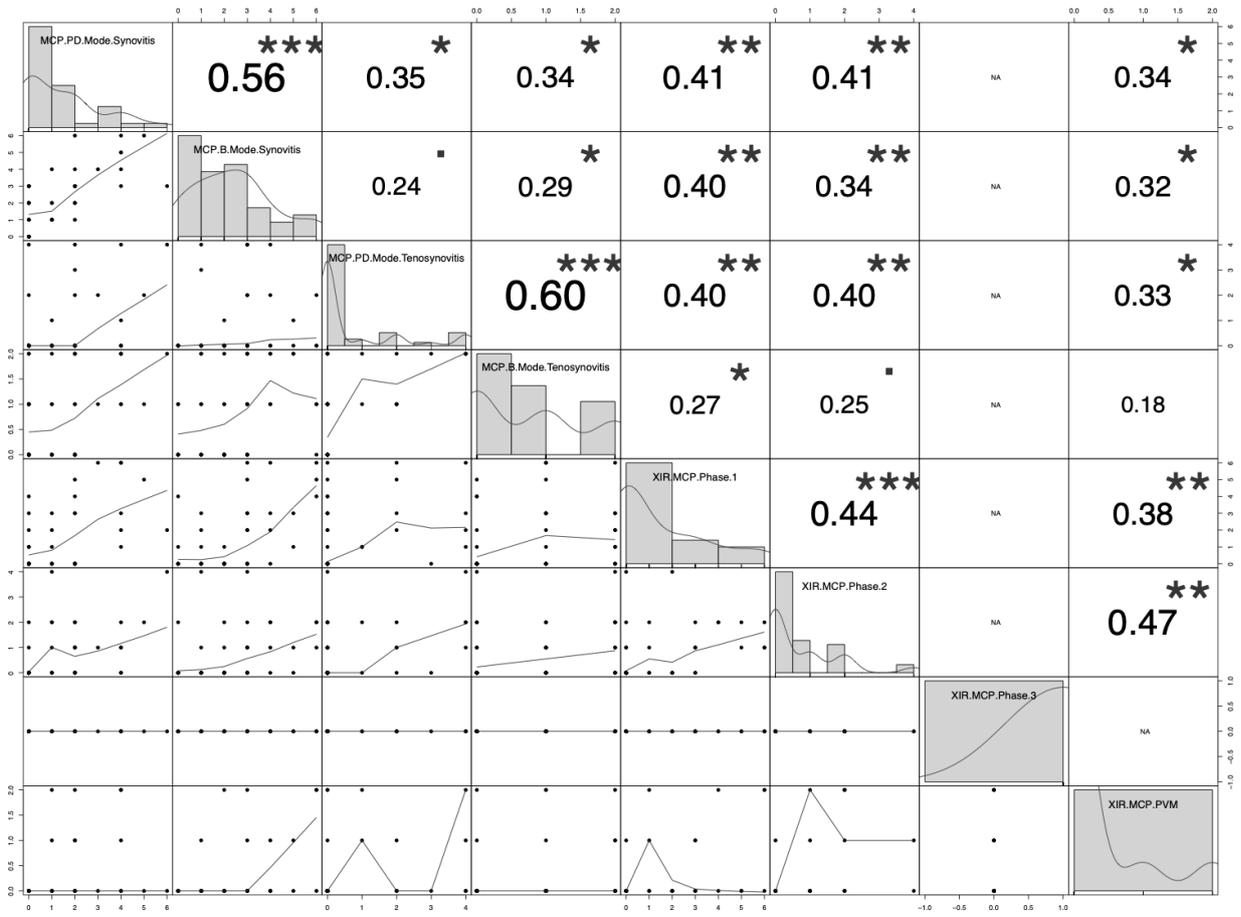


Abbildung 36: Korrelationen von US-Score und Xiralite® von der MCP-Ebene (MCP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 0.

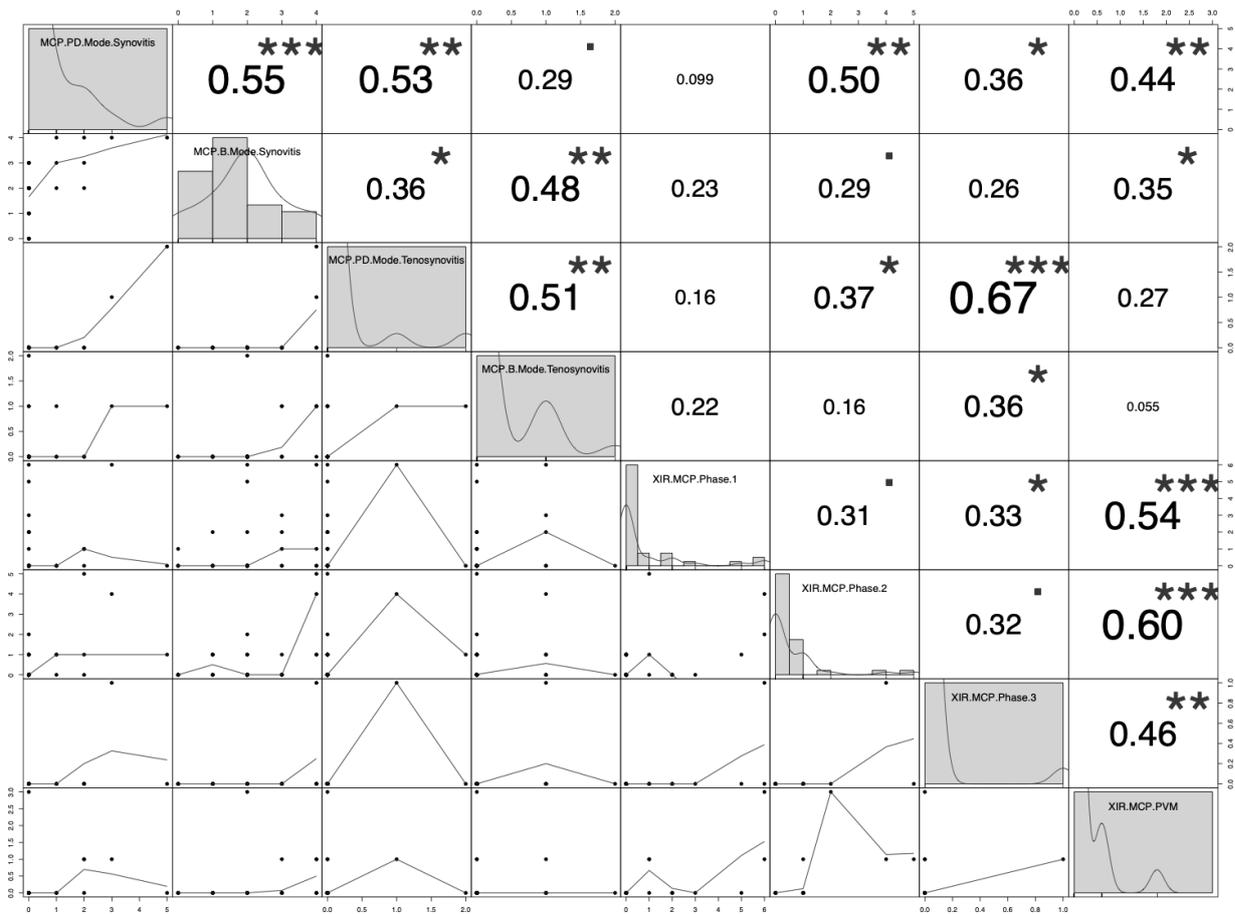


Abbildung 37: Korrelationen von US-Score und Xiralite® von der MCP-Ebene (MCP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 12

Auf der PIP-Gelenkebene wurde nur Synovitis im B- und PD-Mode untersucht (Abbildung 38). Phase 1 und 2 korrelieren an V0 moderat bis gut mit dem B-Mode (Phase 1: $r = 0,44$, $p < 0,001$; Phase 2: $r = 0,33$, $p < 0,01$). Die Korrelationen zum PD-Mode sind geringer. Bei der Abschlussuntersuchung gibt es keine signifikanten Korrelationen dieser Phasen (Abbildung 39). Lediglich der PVM korreliert mäßig mit dem PD-Mode ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

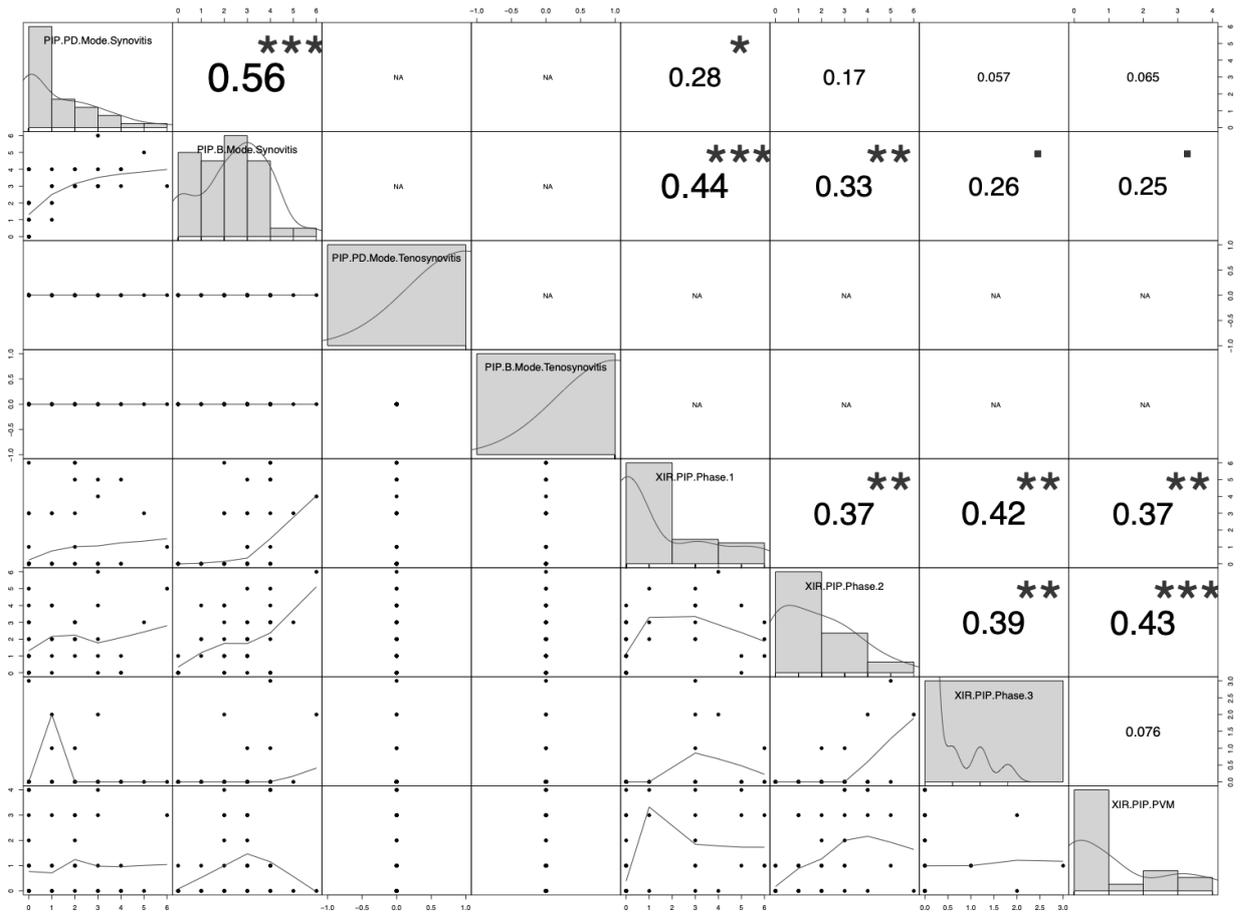


Abbildung 38: Korrelationen von US-Score und Xiralite® von der PIP-Ebene (PIP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 0.

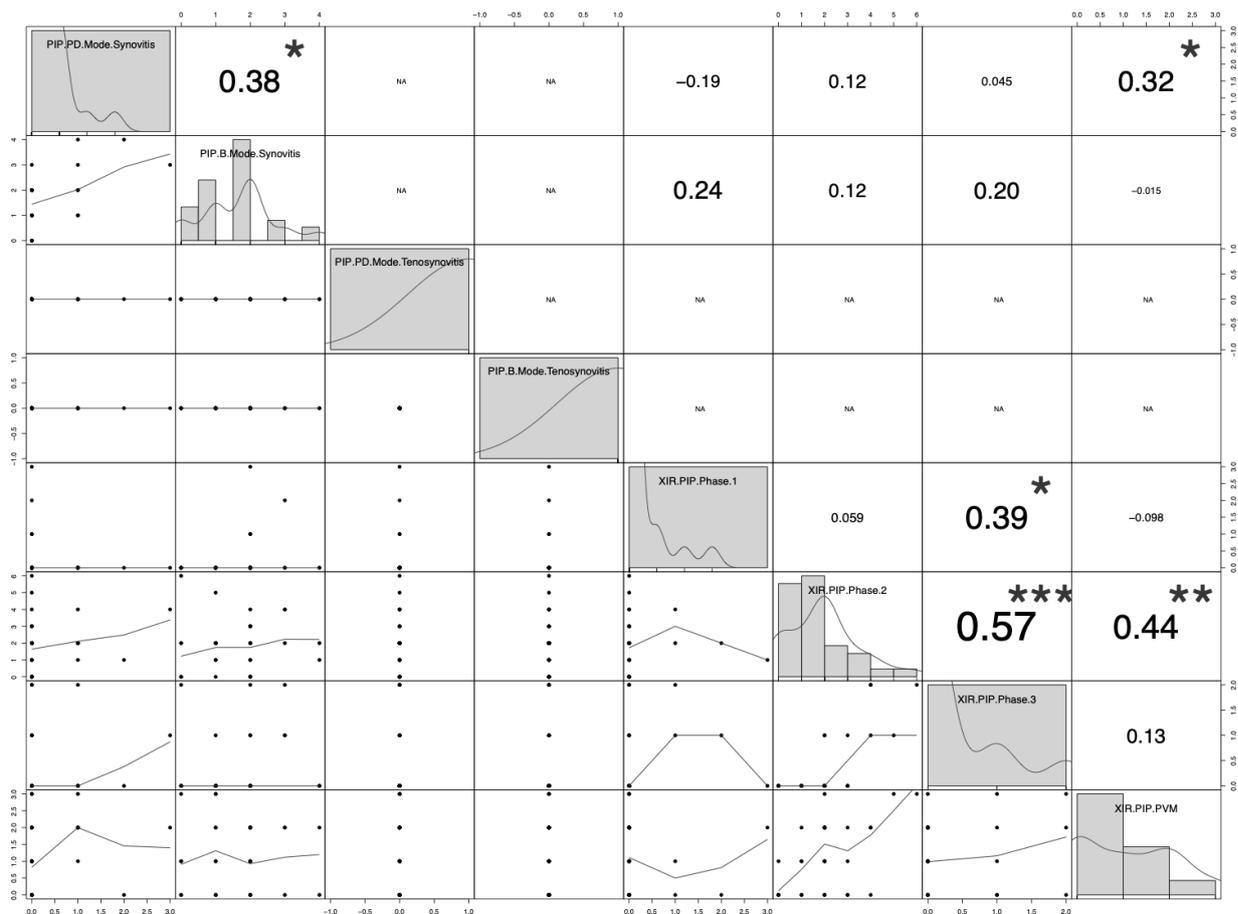


Abbildung 39: Korrelationen von US-Score und Xiralite® von der PIP-Ebene (PIP 2 und 3) zum Zeitpunkt Visite Monat 12.

6.8 Konventionelles Röntgen

Die Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen die deskriptive Analyse der Ergebnisse der Röntgenuntersuchung der Hände und Füße von allen vorhandenen Daten der Zeitpunkte V0 und V12. Insbesondere röntgenologische Direktzeichen konnten mit 40 % bzw. 41 % an beiden Zeitpunkten nachgewiesen werden. An zweiter Stelle stehen mit 14 % an V0 die arthritischen Weichteilzeichen, die jedoch nach einem Jahr nur noch in 3 % der Fälle nachweisbar waren. Kollateralphänomene zeigten sich erst bei der Abschlussuntersuchung mit 6 %. Die genauere Aufschlüsselung der Direktzeichen ließ weiterhin erkennen, dass insbesondere Signalzysten (31 %) gesehen wurden. Knöcherne Erosionen stiegen im Verlauf von 6 % auf 13 % leicht an, während Gelenkspaltveränderungen abnahmen.

Bei den Vorfüßen ergibt sich insgesamt ein ähnliches Bild: vor allem Direktzeichen sind an V0 und V12 nachweisbar. Arthritische Weichteilzeichen und Kollateralphänomene sind nicht oder

nur gering vorhanden. Im Verlauf steigt sowohl die Anzahl der Signalzysten als auch der Erosionen an (von je 9 % auf 22 % bzw. 16 %).

Hände	Arthritische Weichteilzeichen		Kollateralphänomene		Alle Direktzeichen		Direktzeichen - Aufschlüsselung					
	V0	V12	V0	V12	V0	V12	Erosionen		Signalzysten		Gelenkspaltveränderungen	
Zeitpunkt	V0	V12	V0	V12	V0	V12	V0	V12	V0	V12	V0	V12
Summe auffälliger Befunde	5	1	0	2	14	13	2	4	11	10	3	2
Anzahl vorhandener Daten	35	32	35	32	35	32	35	32	35	32	35	32
Anteil betroffener Patienten	14 %	3 %	0 %	6 %	40 %	41 %	6 %	13 %	31 %	31 %	9 %	6 %

Table 15: Röntgenuntersuchung der Hände - absolute und relative Anzahl auffälliger Befunde bei n = 42 Patienten bzw. der vorhandenen Daten.

Füße	Arthritische Weichteilzeichen		Kollateralphänomene		Alle Direktzeichen		Direktzeichen - Aufschlüsselung					
	V0	V12	V0	V12	V0	V12	Erosionen		Signalzysten		Gelenkspaltveränderungen	
Zeitpunkt	V0	V12	V0	V12	V0	V12	V0	V12	V0	V12	V0	V12
Summe auffälliger Befunde	1	0	0	0	6	11	3	5	3	7	1	1
Anzahl vorhandener Daten	35	32	35	32	35	32	35	32	35	32	35	32
Anteil betroffener Patienten	3 %	0 %	0 %	0 %	17 %	34 %	9 %	16 %	9 %	22 %	3 %	3 %

Table 16: Röntgenuntersuchung der Füße - absolute und relative Anzahl auffälliger Befunde bei n = 42 Patienten bzw. der vorhandenen Daten.

6.9 Funktionelles Outcome

Anhand der Fragebögen FFbH und HAQ wurde das funktionelle Outcome der Patienten nach einem Jahr analysiert. Die folgenden Abbildungen stellen die Anzahl betroffener Gelenke sowohl im Xiralite® als auch in der klinischen Untersuchung dar. Diese sind in jeweils zwei Gruppen unterteilt: Responder und Non-Responder. Für den FFbH ist definiert, dass eine

Funktionskapazität von $\geq 80\%$ bei der Abschlussvisite ein funktionelles Ansprechen (= Response) darstellt. Der Wert des HAQ sollte in unserer Studie an $V12 \leq 0,5$ liegen, um ein funktionelles Ansprechen zu zeigen. Abbildung 40 zeigt, dass Patienten mit einer Funktionskapazität $\geq 80\%$ bei Studienabschluss eine gleichmäßig hohe Aktivität bei der Baseline-Untersuchung sowohl im Xiralite® in der Phase 1 als auch in der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke haben. Diese ist für alle drei Untersuchungen (Phase 1 im Xiralite® sowie druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke in der klinischen Untersuchung) signifikant rückläufig nach einem Jahr ($p = 0,001$ bis $0,0001$). Die anderen Phasen des Xiralite® sind im Median konstant nach einem Jahr; der PVM ist bei den Non-Respondern im Median sogar ansteigend.

Auffallend ist die initial deutlich höhere Anzahl schmerzhafter Gelenke in der Gruppe der Non-Responder (Median 17,0) im Gegensatz zu den Responder mit einem Median von 5,0. Die Anzahl initial geschwollener Gelenke ist wesentlich niedriger mit einem Median von 5,0 bei beiden Gruppen. Die Phase 1 des Xiralite® hingegen spiegelt diese sehr hohe klinische Aktivität der Non-Responder nicht wider, der Median liegt hier zu beiden Zeitpunkten bei 0,0.

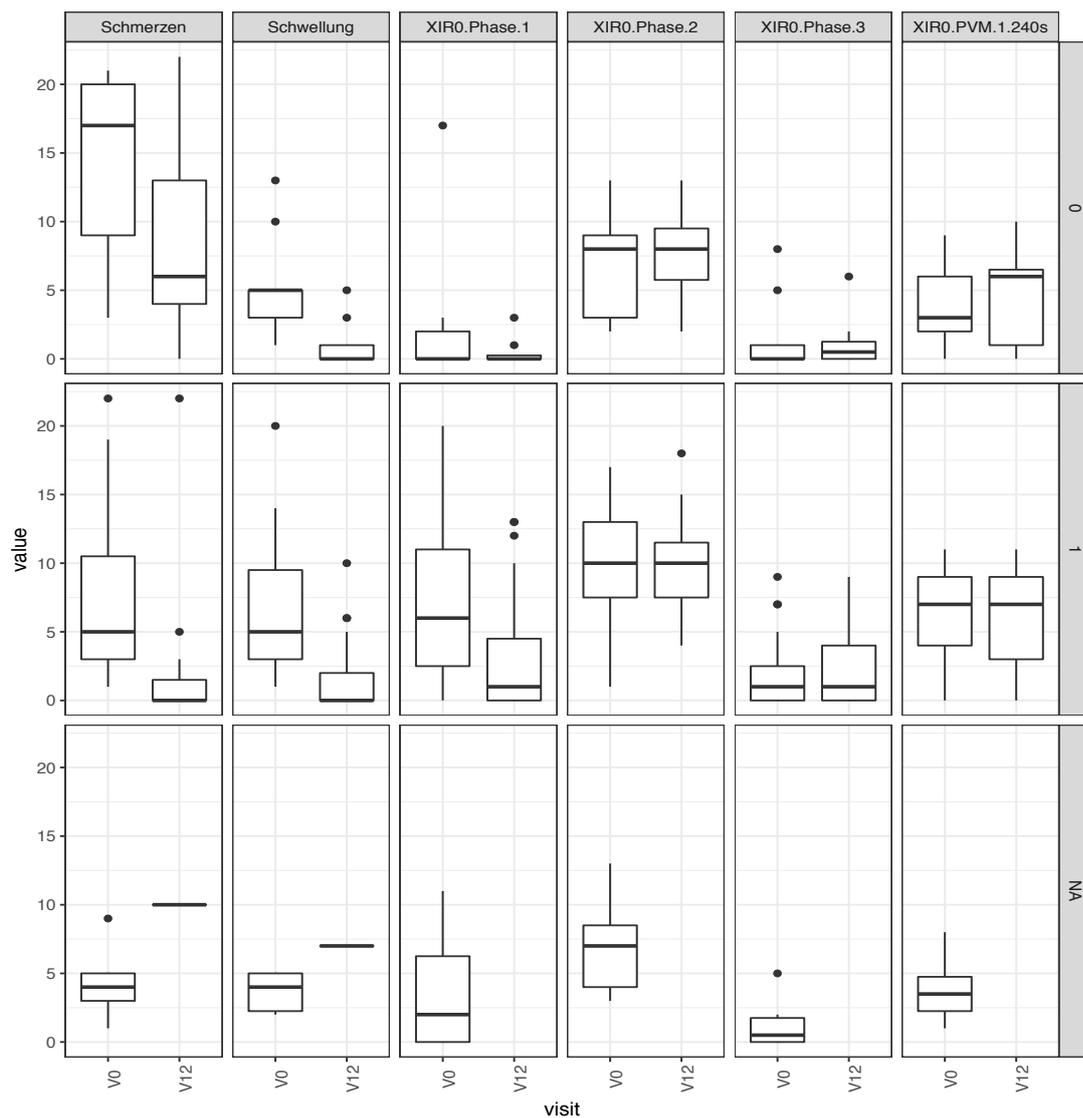


Abbildung 40: Boxplot - Anzahl betroffener Gelenke im Xiralite[®] und klinischer Untersuchung an V0 und V12 aufgeteilt nach dem Endpunkt FFbH $\geq 80\%$ bei der Abschlussvisite; 1 = Responder-Gruppe (FFbH $\geq 80\%$), 0 = Non-Responder-Gruppe (FFbH $< 80\%$), NA = Responderstatus nicht zu eruieren aufgrund fehlender Abschlussvisiten.

Abbildung 41 zeigt für den Fragebogen HAQ ein ähnliches Bild. Die Gruppe der Responder hat initial im Median 4,0 geschwollene und schmerzhaft Gelenke, die Phase 1 des Xiralite[®] weist 6,0 Gelenke auf. Die Reduktion nach einem Jahr ist jeweils signifikant ($p < 0,005$). Die Patientengruppe mit schlechterem funktionellen Outcome hat bei Baseline 15,0 druckschmerzhaft Gelenke im Median, welche auf 8,0 sinken nach einem Jahr. Die Phase 1 im Xiralite[®] zeigt bei diesen Patienten nur geringe Aktivität initial (Median 1,5), welche nach einem Jahr beinahe nicht mehr nachweisbar ist (Median 0,0) und im Kontrast zur weiterhin hohen Anzahl druckschmerzhafter Gelenke steht.

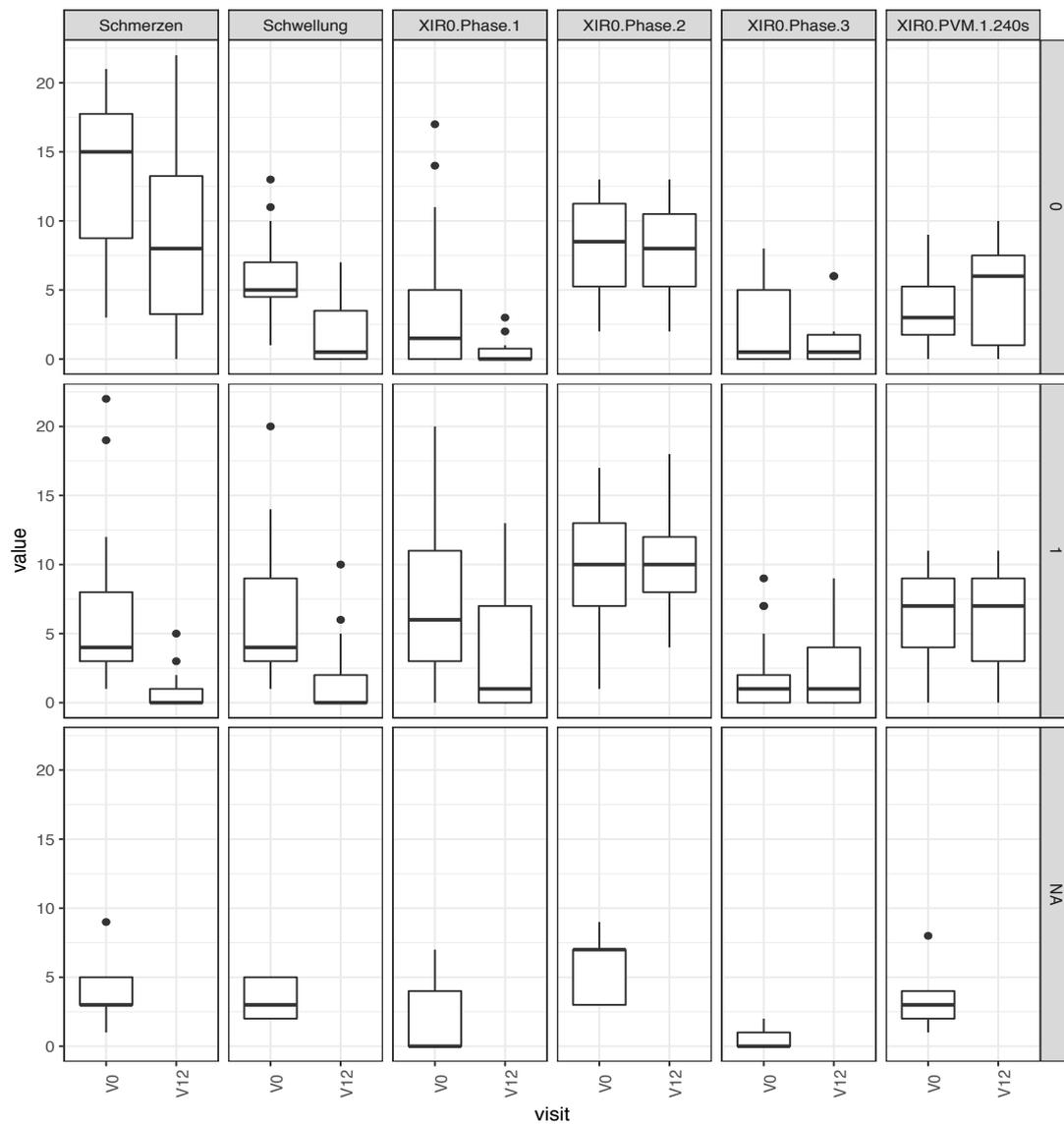


Abbildung 41: Boxplot - Anzahl betroffener Gelenke im Xiralite® und klinischer Untersuchung an V0 und V12, aufgeteilt nach dem Endpunkt $HAQ \leq 0,5$ bei der Abschlussvisite; 1 = Responder ($HAQ \leq 0,5$), 0 = Non-Responder ($HAQ > 0,5$), NA = Responderstatus nicht zu eruieren aufgrund fehlender Abschlussvisiten.

7 Diskussion

7.1 Einordnung des FOI in die bildgebende Diagnostik bei RA

Der anamnestische und klinische Befund von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen hat in der rheumatologischen Diagnostik nach wie vor einen großen Stellenwert. Eine Verdachtsdiagnose kann mittels entsprechender Laborparameter und klinischer sowie funktioneller Scores unterstützt werden. Der DAS28 ist hierbei ein gut validierter Score zur Abschätzung der Krankheitsaktivität bei RA. Für die Sicherung des klinischen Befundes als auch für die Therapieanpassung im Verlauf der Erkrankung ist es hilfreich, neben der klinischen Einschätzung eine objektive z.B. bildgebende Methode zur Verfügung zu haben. Die MRT gilt bisher als Referenzmethode in der Darstellung von Synovitis und Tenosynovitis im Bereich der Hand- und Fingergelenke, u.a. aufgrund der dreidimensionalen Darstellungsmöglichkeit sowie der Detektion eines Knochenödems als frühes entzündliches Zeichen. Das kostenintensive und aufwendige Verfahren kann jedoch nicht flächendeckend eingesetzt werden. Die Arthrosonographie stellt ein weiteres sensitives Verfahren in der Diagnostik von entzündlichen Gelenkveränderungen dar. Die Untersucherabhängigkeit und die erforderliche ärztliche Durchführung sind jedoch Limitationen dieser Methode. Die fluoreszenzoptische Bildgebung Xiralite[®] ist ein relativ neues Instrument in der Diagnostik von entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. Es erweitert das Spektrum bisheriger bildgebender Verfahren, die in der Rheumatologie zum Einsatz kommen. In den bisherigen Vergleichsstudien mit MRT und Arthrosonographie zeigte es sich zuverlässig in der Detektion von entzündlichen Gelenkveränderungen der Hände [51–54]. Die fluoreszenzoptische Bildgebung Xiralite[®] könnte daher das diagnostische Spektrum erweitern und durch seine schnelle Verfügbarkeit eine hilfreiche Ergänzung der klinischen Einschätzung sein.

Zahlreiche Studien konnten bereits zeigen, welche Möglichkeiten durch den Einsatz des fluoreszenzoptischen Bildgebungsverfahrens bei der RA bestehen. Fischer et al. konnten die Anreicherung von Indocyaningrün in inflammatorisch veränderten Gelenken mit Hilfe eines Laser-unterstützten Systems für Fluorescence Optical Imaging nachweisen. Anhand der MRT-Bilder wurden die Gelenkbeteiligung in milde, moderate und starke Synovitis eingeteilt. Betroffene Gelenke zeigten eine andere Kinetik der ICG-Farbanreicherung als normale Gelenke [55]. Werner et al. zeigten an n = 32 eingeschlossenen Patienten eine Sensitivität des Xiralite[®]-Verfahrens für Synovitis von 86 % und eine Spezifität von 63 % mit der MRT als Referenzmethode [52]. Im Gegensatz dazu zeigten Meier et al. geringere Übereinstimmungen des FOI mit einem 3T-MRT (Sensitivität 39,6 %, Spezifität 85,2 %), was in dieser Studie zu der

Annahme führte, dass milde und moderate Synovitis mittels Xiralite[®] nicht erkannt werden. Zur Auswertung des FOI diente hier jedoch nur das Bild mit der maximalen Signalintensität [57]. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe zeigte FOI in der Detektion von Synovitis wiederum insgesamt niedrigere Sensitivität gegenüber dem 3T-MRT (FOI 57,3 %; MRT 89,2 %). Die Sensitivität verbesserte sich bei steigendem Grad der Synovitis (Grad 1-3: 57,3 %; 65 %; 76,3 %) [58]. Im Vergleich zur Arthrosonographie zeigten Werner et al. für das Erkennen von entzündlichen Gelenkveränderungen (Synovitis und/oder Tenosynovitis) insgesamt – im Vergleich zum Power-Doppler-US und B-Bild-US – eine Sensitivität von 74 % bzw. 70 % für das Xiralite[®]-Verfahren; die Spezifität von FOI lag nur bei 42 % und 48 % [51].

Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche für die vorliegende Promotionsarbeit gab es lediglich eine Verlaufsbeobachtungsstudie zum Xiralite[®]-Verfahren von Meier et al. [59]. Es wurde eine heterogene Gruppe von Patienten mit mindestens 6-wöchigen und maximal 24 Monate andauernden Gelenkbeschwerden über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht, deren Therapie zu Beginn der Studie begonnen oder eskaliert wurde. Mit einer Computer-basierten Auswertung des Xiralite[®]-Verfahrens konnte die Arbeitsgruppe eine deutliche - mit der MRT korrelierende - Reduktion der frühen Signalintensität (60 Sekunden) bei den Respondern zeigen. Patienten mit einer Verbesserung im SDAI nach sechs Monaten von ≥ 7 Punkten wurden als Responder definiert. Non-Responder zeigten sogar einen Anstieg der Signalintensität im Xiralite[®] [59].

Aufgrund der von Werner et al. [51] bereits gezeigten Phasen-abhängigen zum Teil sehr guten Korrelationen des FOI mit der MRT und dem Ultraschall, führten wir die in dieser Arbeit vorgestellte Verlaufsbeobachtung über ein Jahr wiederum mit derselben phasenweisen Auswertung des Xiralite[®] durch. Der Nutzen der neuen fluoreszenzoptischen Bildgebung zur Therapieverlaufsbeobachtung bei Rheumatoider Arthritis sollte hier anhand einer Patientengruppe mit einer aktiven (DAS28 > 3,2) RA mit einer Krankheitsdauer unter zwei Jahren untersucht werden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse dieser Arbeit im Sinne einer explorativen Untersuchung des Xiralite[®] zu verschiedenen Zeitpunkten im klinischen Setting dargestellt. Die Patienten erhielten gemäß des treat-to-target Prinzips zu Beginn der Studie eine krankheitsmodifizierende Basistherapie, welche im Verlauf individuell je nach Krankheitsaktivität angepasst wurde. Das Therapieziel der Remission konnte dabei jedoch nur für 12 Patienten (28,57 %) erreicht werden. Rund 48 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Abschlussvisite noch eine erhöhte Krankheitsaktivität mit einem DAS28(BSG) > 3,2. Insgesamt konnte bei diesen 20 (von 42) Patienten nicht das sog. Low Disease- bzw. Remissionsstadium mit einem DAS28 $\leq 3,2$ erreicht

werden. Wir verzichteten auf eine weitere Unterteilung der Patienten nach den EULAR-Response-Kriterien. Danach hätten neben 16 Patienten mit gutem Ansprechen nach einem Jahr auch 14 Patienten ein moderates Ansprechen und nur 7 Patienten kein Ansprechen gezeigt. Angesichts der geringen Fallzahl hielten wir diese Gruppierung jedoch nicht für sinnvoll.

Wie im Folgenden dargestellt verzeichneten wir auch im Xiralite® nach einem Jahr noch anhaltende Aktivität, die mitunter durch die noch bestehende klinische Krankheitsaktivität nach DAS28 bei knapp der Hälfte der Patienten erklärt sein kann. Die Ergebnisse sind unter diesem Vorbehalt zu betrachten.

7.2 Fingerweise betonte versus statische Auswertung

In der vorliegenden Studie wurde eine weitere fingerweise betonte Auswertungsmethode für das Xiralite® angewandt und mit der bisherigen, der hier so genannten „statischen“ Methode, verglichen. Es konnten sehr gute Korrelationen zwischen beiden Methoden gesehen werden, insbesondere in der Phase 1. Da bei der initialen Anflutung des Farbstoffs in die Fingerbeeren nur wenig Unterschiede zwischen den einzelnen Fingern bestehen, ist die Einstellung der Phase 1 und damit die Bewertung der Gelenkscores sehr ähnlich. Im weiteren Verlauf des Xiralite®-Films flutet der Farbstoff meist etwas unterschiedlich von den Fingerbeeren ab, wodurch bei der fingerweisen Auswertung eine größere Differenz zwischen den einzelnen Fingern vorliegt und insgesamt höhere Scores als bei der statischen Auswertung ermittelt werden. Insbesondere in Phase 2 kann die fingerweise Methode eine höhere Genauigkeit bei der Bestimmung der Scores zeigen. Die Phase 3 zeigt aufgrund der generell geringen Signalintensität kaum Unterschiede zwischen den beiden Methoden. Aufgrund der guten Korrelationen und der bereits etablierten Methodik führten wir die weiteren Analysen nur mit der statischen Auswertung fort. Die vorliegenden Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die Dynamik des Verfahrens nicht in einem einzigen Bild eingefangen und bewertet werden kann. Trotz der „statischen“ Phaseneinstellung sollte der Xiralite®-Film insgesamt bei der Bewertung der Gelenke unbedingt mit in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der klinischen Beobachtung, dass die Anflutung der Endglieder bei starker Inflammation z.T. nur sehr gering oder gar nicht stattfindet, versuchten wir mithilfe des Bildnummer-Scores dieses Signalanflutungsverhalten besser einschätzen zu können. Wir stellten uns die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der Durchblutung und hoher Krankheitsaktivität geben könnte. Hier konnten wir zunächst einmal eine gute Korrelation der verschiedenen Scores mit dem Bildnummer-Score aufzeigen. Es ergaben sich insgesamt höhere

Mittelwerte und Mediane, tendenziell aber auch rückläufige Werte nach einem Jahr. Dies könnte mit einer verbesserten Durchblutungssituation unter geminderter Inflammation zusammenhängen. Bei unserer Kohorte ist eine sichere Aussage dazu aufgrund der noch bestehenden Krankheitsaktivität bei ca. 48% der Patienten am Studienende jedoch nicht abschließend möglich. Weitere Untersuchungen könnten hier Aufschluss bieten.

7.3 Phase 1 – Ein Marker für Therapieansprechen?

Diese Studie beschreibt erstmals die Veränderungen in der fluoreszenzoptischen Bildgebung bei einer Kohorte von Patienten mit früher, aktiver Rheumatoider Arthritis (Krankheitsdauer < 2 Jahren; DAS28 > 3,2) über den Zeitraum von einem Jahr unter antirheumatischer Basistherapie. Bei initial starker Signalanreicherung in Phase 1 konnte ein signifikanter Rückgang nach einem Jahr – d.h. nach Beginn bzw. Intensivierung der laufenden Therapie – verzeichnet werden. Die Bildeinstellung für Phase 1 erfolgte in der Regel zwischen Sekunde 30 bis 60 im Xiralite®-Film. Dies entspricht somit, bei einer Gesamtlänge der Xiralite®-Untersuchung von 360 Sekunden, einer sog. frühen Signalanreicherung bei der Baseline-Untersuchung. Eine deutliche Reduktion der frühen Signalintensität nach 24 Wochen Therapie konnte ebenso bei Meier et al. in einer Computer-basierten Auswertung gezeigt werden [59]. Diese Studie umfasste eine heterogene Gruppe von Patienten mit mindestens 6-wöchigen, maximal 24 Monate bestehenden arthritischen Gelenkbeschwerden.

Die Phasen 2 und 3 sowie der PrimaVistaModus zeigten auch ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung eine erhöhte Aktivität im Xiralite®. Eine Reduktion der Signalintensität konnte hier nicht gezeigt werden, teilweise waren die Summenscores nach einem Jahr sogar ansteigend (wenn auch nicht signifikant). Hier ist wie bereits oben erläutert einschränkend die noch weiter fortbestehende klinische Krankheitsaktivität bei rund 48 % der Patienten zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zu nennen. Die Aktivität in Phase 2 und im PVM kann durch die noch bestehende Krankheitsaktivität bei den entsprechenden Patienten erklärt sein.

Die klinische Untersuchung im Vergleich zur Phase 1

Die klinische Untersuchung hinsichtlich geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zeigte in dieser Studie eine vergleichbare Anzahl betroffener Gelenke zur Xiralite®-Untersuchung in Phase 1. Eine Reduktion von initial 5,0 betroffenen Gelenken im Median auf 1,0 bzw. 0,0 Gelenke konnte sowohl für die Phase 1 als auch für Schwellung und Druckschmerz bei den Summenscores

gezeigt werden. Vergleichend konnten Werner et al. bereits zeigen, dass zwischen klinischer Untersuchung und Xiralite® in Phase 1 die höchsten Übereinstimmungen bestehen; außerdem ergab sich für die Phase 1 die höchste Spezifität – im Vergleich mit MRT und Arthrosonographie [51]. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, dass die Phase 1 betroffene Gelenke mit hoher klinischer Aktivität zeigt. Die Übereinstimmungsraten zwischen der klinischen Gelenkuntersuchung und Phase 1 betragen bei Werner et al. 79 % bzw. 82 % für geschwollene und jeweils 80 % für druckschmerzhaft Gelenke für die zwei eingeschlossenen Kohorten [51]. Phase 1 zeigte bei einer gesunden Kohorte keine pathologischen Veränderungen, was die Hypothese bekräftigt, dass diese Phase die aktive Entzündung mit erhöhter Vaskularisation widerspiegelt [51,52].

In den vorliegenden (transversalen) Korrelationsanalysen zwischen klinischer Untersuchung und den Ergebnissen des Xiralite®-Verfahrens konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen Phase 1 und geschwollenen bzw. druckschmerzhaften Gelenken gesehen werden. Hier wiesen Phase 2 und Schwellung die höchste Korrelation bei der Abschlussvisite auf. Aufgrund der verhältnismäßig hohen Anzahl nicht betroffener Gelenke im Vergleich zu betroffenen Gelenken, resultieren insbesondere in Phase 1 viele Scores mit dem Wert „0“. Eine Korrelation dieser Werte ist jedoch nicht möglich, sodass die Korrelationen in diesen Fällen nicht aussagekräftig sind. Die gleichmäßige Reduktion betroffener Gelenke nach einem Jahr – sowohl im Xiralite® als auch in der klinischen Untersuchung – weist aber trotzdem auf eine gute Übereinstimmung hin. Dies zeigt die methodische Problematik der hier durchgeführten Korrelationsanalysen, wodurch der Vergleich zwischen Xiralite® (der Phase 1) und klinischer Untersuchung verzerrt wird. Wie bereits oben aufgeführt konnten Werner et al. gute Übereinstimmungsraten zwischen Phase 1 und der klinischen Untersuchung zeigen [51]. Insgesamt detektierte FOI in dieser Studie mehr auffällige Gelenke als die klinische Untersuchung. Auch in den im MRT und im Ultraschall untersuchten Gelenken konnte Synovitis in klinisch unauffälligen Gelenken detektiert werden. Diese Befunde können auf die höhere Empfindlichkeit der Bildgebungen gegenüber der klinischen Untersuchung zurückgeführt werden.

DAS28(BSG)-Response

Nach einem Jahr unter csDMARD- bzw. bDMARD-Therapie erreichten rund 40 % der Patienten das klinische Response-Stadium nach DAS28(BSG) und zeigten damit den erzielten Rückgang der Krankheitsaktivität nach dem sog. Treat-to-target Prinzip (T2T) [30]. Dennoch hatten von den

19 Non-Respondern am Ende der Studie noch 5 Patienten eine hohe ($\text{DAS28} > 5,1$) und 14 Patienten eine moderate Krankheitsaktivität ($\text{DAS28} > 3,2$ und $\leq 5,1$).

Die Endpunktanalysen zu Xiralite® und dem DAS28 ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Beide Gruppen verzeichneten in Phase 1 einen signifikanten Rückgang der Signalintensität von Median 5,0 auf 0,5 bzw. 1,0. Bei der Responder-Gruppe zeigte Phase 2 sogar einen leichten Anstieg der Summenscores nach einem Jahr, was für eine persistierende subklinische Aktivität bei geringerer aktiver Entzündung sprechen könnte. Die Bedeutung der Phase 2 sollte aber in größer angelegten Folgestudien noch weiter geklärt werden.

Die Parameter des DAS28 korrelierten kaum mit den Summenscores im Xiralite®. Lediglich der PrimaVistaModus korrelierte zur Visite Monat 12 negativ mit dem CRP-Wert mit $-0,44$ ($p < 0,05$). Insgesamt zeigten sich nach einem Jahr rückläufige systemische Entzündungsparameter, beispielsweise sank der CRP-Wert von durchschnittlich $15,13$ mg/l auf $4,48$ mg/l. In Diskrepanz dazu wurden in der Phase 2 und im PVM nach einem Jahr weiterhin Signalanreicherungen gesehen. Werner et al. zeigten in ihrer ersten Arbeit [51] in einer Subgruppe nur schwache Korrelationen zwischen DAS28 und FOI-Scores ($r = 0,32$, $p < 0,0001$), in der zweiten Subgruppe (Zentrum 2) fand sich eine positive Korrelation zwischen DAS28 und FOI ($r = 0,41$, $p < 0,0001$). In beiden Zentren korrelierten CRP und BSG nicht mit FOI-Scores. In der zweiten Arbeit von Werner et al. [52] wurden moderate bis gute Korrelationen des FOIAS mit DAS28(BSG), SJC und TJC gefunden ($r = 0,3-0,7$), jedoch keine Korrelationen mit systemischen Inflammationsparametern. Aus der Beobachtung, dass die im Xiralite® detektierte Aktivität mit Scores der lokalen Inflammation (u.a. SJC, TJC) gut korrelierten, weniger jedoch mit systemischen Inflammationszeichen (CRP, BSG), postulierten Werner et al., dass eine Diskrepanz zwischen lokaler und systemischer Krankheitsaktivität bei rheumatischen Erkrankungen dafür verantwortlich sei. Sie schlussfolgerten, dass FOI in der Lage ist, lokalisierte Inflammation verlässlich darzustellen [52].

Insbesondere bei einer kurzen Erkrankungsdauer ist es vorstellbar, dass die ausgeprägte lokale Entzündung der Gelenke dominiert und somit im FOI als Signalanreicherung erkannt wird. Systemische Inflammationsparameter können dabei gegebenenfalls noch nicht bzw. nur gering erhöht auftreten. Die Kombination der einzelnen Parameter im Rahmen des DAS28-Scores zeigte jedoch trotzdem erhöhte Werte, sowohl bei Werner et al. [52] als auch in der vorliegenden Studie.

Bezogen auf die negative Korrelation zwischen CRP und PVM in unserer Studie könnte es bedeuten, dass die noch vorhandene lokale Aktivität im PVM nach einem Jahr nicht mit den systemischen Entzündungsparameter einhergeht. Insbesondere die Phase 2 korrelierte zum

Zeitpunkt der Abschlussvisite gut mit den geschwollenen Gelenken als lokalem Entzündungsmarker ($r = 0,55$; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 26).

Als Marker für Therapieansprechen und klinische Remission konnte der DAS28 in den letzten Jahrzehnten in vielen Studien validiert werden [39,42,69,70]. Inzwischen weisen jedoch einige Studien daraufhin, dass der DAS28 nicht der geeignete Marker für eine sog. Bildgebungsremission ist. Bereits Gandjbakhch et al. fanden im MRT subklinische Inflammation bei Patienten in klinischer Remission [71]. Sewerin et al. konnten in Ihrer retrospektiven Studie ebenfalls zeigen, dass bis zu 40% der RA-Patienten fortschreitende erosive Krankheitsaktivität im MRT trotz Verbesserung im DAS28 und nach den EULAR-Remissionskriterien aufwiesen. Sie postulierten, dass das Therapieziel DAS28-Remission möglicherweise nicht mehr ausreichend zur Differenzierung einer Krankheitsremission sei und stattdessen neue (bildgebende) Remissionskriterien anhand der MRT entwickelt werden sollten [72]. Rondina et al. konnten zeigen, dass bei Patienten in DAS28(CRP)-Remission weiterhin Aktivität im MRT im klinisch dominanten Fuß nachgewiesen wurde. Es wurden dabei keine Korrelationen zwischen klinischen Scores und MRT gefunden [73].

Im Gegensatz zum Xiralite® enthält der DAS28 auch eine subjektive Komponente durch die Patienteneinschätzung zur Krankheitsaktivität. Auch die ACR/EULAR-Remissionskriterien von 2011 beinhalten das globale Patientenurteil. Hier wiesen Vermeer et al. in ihrer Studie auf eine Diskrepanz zwischen der objektivierbaren Krankheitsaktivität anhand von SJC, TJC und CRP und der subjektiven Krankheitseinschätzung hin. Während die Ziele von SJC, TJC (jeweils ≤ 1) und CRP-Level (≤ 1 mg/dl) erreicht wurden, lag das globale Patientenurteil bei 105/512 der Patienten bei > 1 [74]. Formal konnte nach den ACR/EULAR-Kriterien somit keine Remission bei diesen Patienten erreicht werden. Das Patientenurteil ist durch andere Faktoren (Komorbiditäten, psychische Faktoren etc.) maßgebend beeinflusst. Beispielsweise hatten RA-Patienten mit begleitender Fibromyalgie signifikant höhere Scores für schmerzhaft Gelenke als auch auf der Schmerzskala sowie nachfolgend im DAS28 [75]. Weitere Studien bezüglich der Diskrepanz zwischen klinischer Aktivität (gemessen anhand DAS28) und nachweisbarer Aktivität in der Bildgebung sind notwendig, um auch die Bedeutung der Signalanhebungen im FOI besser einschätzen zu können. Bei einem Vergleich zwischen Xiralite® und klinischen Scores sollte die Beeinflussung durch das subjektive Patientenurteil mit in Betracht gezogen werden.

Subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von FFbH und HAQ

Die subjektive Krankheitseinschätzung und Alltagsaktivität der eingeschlossenen Patienten verbesserte sich nach einem Jahr. 75 % der Patienten erreichten einen FFbH ≥ 80 % bzw. knapp 68% einen HAQ-Score $\leq 0,5$ (n = 25) bzw. ca. 84 % der Patienten einen HAQ ≤ 1 (n = 31). Um das funktionelle Outcome besser beurteilen zu können, wurden die Patienten für die beiden Fragebögen FFbH und HAQ in eine Responder und eine Non-Responder-Gruppe eingeteilt. In beiden Analysen zeigten Non-Responder bei der Baseline-Untersuchung sehr geringe entzündliche Aktivität im Xiralite[®], jedoch eine hohe Anzahl druckschmerzhafter Gelenke. Im Gegensatz dazu war die Anzahl druckschmerzhafter, geschwollener und signalangereicherter Gelenke im Xiralite[®] bei der Gruppe der funktionellen Responder gleichmäßig zu beiden Untersuchungszeitpunkten verteilt. Eine initial geringe Aktivität des Xiralite[®] in Phase 1 bei starker Schmerzkomponente könnte somit ein Hinweis auf eine zusätzliche sekundäre, nicht-entzündliche Ursache der Schmerzen sein. Glimm et al. untersuchten die Signalanreicherung im Xiralite[®] bei der Osteoarthritis im Vergleich zur RA. Patienten mit Osteoarthritis zeigten deutlich weniger Aktivität in Phase 1 (maximal Grad 1), aber eine gleichmäßig hohe Signalanreicherungen in Phase 2 (v.a. im Handgelenk) [65]. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Phase 1 eine aktive Entzündung und Phase 2 eine mögliche subklinische Aktivität detektiert. Die in der vorliegenden Studie gesehene, geringe Aktivität der Phase 1 bei gleichzeitig hoher Schmerzintensität könnte für eine zusätzliche, nicht-entzündliche Ursache der Schmerzen bei dieser Patientengruppe (trotz relativ kurzer Krankheitsdauer) sprechen. Dafür spricht auch die geringe oder nicht vorhandene Besserung des subjektiven Krankheitsempfindens. Bei unklarer Schmerzursache könnte FOI zur Differenzierung in entzündliche und nicht-entzündliche Genese und für eine Therapieentscheidung zukünftig hilfreich sein. Es bleiben hierzu aber noch weitere Studien abzuwarten.

Die anderen Phasen der Xiralite[®]-Untersuchung zeigten bezüglich der Funktionalität kaum Unterschiede zwischen V0 und V12. Der Median der betroffenen Gelenke lag bei der Responder-Gruppe jeweils etwas höher als in der Vergleichsgruppe.

Entgegen unserer Ergebnisse ist in vielen Studien beschrieben worden, dass ein hoher HAQ-Score bei Krankheitsbeginn ein starker prädiktiver Faktor für Behinderungen im Verlauf ist [76–78]. Im Verlauf der Erkrankung steigt der HAQ-Score mit zunehmenden Einschränkungen aufgrund von Gelenkdestruktionen und Mutilationen. Aletaha et al. beschrieben in ihrer Studie, dass der HAQ-Score bei Patienten in klinischer Remission mit der Dauer der Erkrankung weiter ansteigt (von 0,19 (Krankheitsdauer < 2 Jahre) auf 0,36 (2 - < 5 Jahre), auf 0,38 (5 - < 10 Jahre), auf 0,55 (>/

= 10 Jahre) ($P < 0.001$)). In dieser Studie wurde postuliert, dass immer eine reversible und irreversible Komponente der Erkrankung in den HAQ-Score miteinfließen. Je länger die RA besteht, desto mehr Gelenkdestruktionen und auch Komorbiditäten treten im Verlauf auf. Der HAQ Score wird ganz entscheidend auch von diesen irreversiblen Komponenten mitgeprägt. Bei Erreichen der Remission (z.B. anhand des SDAI) konnten Aletaha et al. jedoch einen deutlichen Rückgang des HAQ-Scores zeigen und assoziierten damit eine reversible Komponente der RA, die durch entzündliche Aktivität und damit einhergehender vorübergehender Funktionsminderung charakterisiert ist. Die zunächst noch vorhandene Reversibilität des HAQ-Scores in frühen Krankheitsstadien nahm im Verlauf deutlich ab [79].

In Bezug auf die vorliegenden Daten könnte dies bedeuten, dass die erhöhte Aktivität im FOI bei Baseline den reversiblen Anteil der Inflammation widerspiegelt. Eine (vorübergehende) Verbesserung der funktionellen Kapazität und des HAQ-Scores wäre dadurch erklärbar.

Werden die Patienten nach dem Endpunkt HAQ-Score ≤ 1 in zwei Gruppen unterteilt, zeigt sich bei den Non-Respondern (HAQ-Score > 1) in Phase 1 sowohl zu Baseline als auch nach einem Jahr praktisch keine Aktivität im FOI. Möglicherweise konnte hier gar keine Verbesserung der Funktion eintreten, da bei diesen Patienten keine reversible Aktivität der RA mehr vorhanden war. Bei unserer Kohorte mit frühen RA-Patienten waren nachweislich initial nur wenige Erosionen und Gelenkspaltveränderungen vorhanden, die Krankheitsaktivität also eventuell noch reversibel. Der langfristige Verlauf wurde in dieser Studie nicht untersucht, es ist jedoch in Zusammenschau der bisherigen Studienlage wahrscheinlich, dass auch bei unserer Kohorte über die Jahre die Funktionalität abnimmt.

Ein weiterer Grund für das paradoxe Ergebnis eines besseren funktionellen Outcomes nach 12 Monaten bei initial hoher Aktivität könnte eine aggressivere und konsequentere Therapie bei kränkeren Patienten sein. Unbewusst könnte eine höhere Anzahl an betroffenen Gelenken und der dadurch höherer Leidensdruck zu einer größeren Zuwendung seitens des behandelnden Arztes geführt haben. Bei großem Altersunterschied und höherem Frauenanteil bleibt auch die Frage, ob die Risikofaktoren zu Beginn unserer Studie bezüglich eines chronischen Gelenkschadens als gleichmäßig erachtet werden dürfen. Komorbiditäten und höheres Lebensalter sowie psychosoziale Faktoren spielen ebenfalls eine große Rolle bei der subjektiven Einschätzung von Krankheitsaktivität und -bewältigung.

7.4 Xiralite® vs. Gelenkulterschall

Die bisherigen Studien konnten bereits vielversprechende Ergebnisse im Vergleich des FOI mit anderen bildgebenden Methoden zeigen. Im Vergleich zur klinischen Untersuchung auf Schwellung und Druckschmerz scheint FOI, ebenso wie die MRT und der Gelenkulterschall, eine höhere Sensitivität zu haben. Werner et al. postulierten deswegen bereits, dass FOI in der Lage sei, klinisch asymptomatische (subklinische) und z.T. sogar MRT-negative Gelenke zu detektieren [51,52]. Wir führten in dieser Studie (transversale) Korrelationsanalysen zwischen Ultraschalldaten und Xiralite® zu beiden Untersuchungszeitpunkten durch. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden jeweils nur 5 Gelenke der klinisch dominanten Hand (hinsichtlich Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung) verwendet und die jeweiligen Scores summiert. Interessanterweise wurden bei der Baseline-Untersuchung gute Korrelationen zwischen allen Phasen und den Ultraschalldaten gesehen, hier ist besonders der PD-Mode bei der Tenosynovitis hervorzuheben. Am besten korrelierte Phase 2 zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Phase 2 und PD-Mode Tenosynovitis an V0: $r = 0,62$; an V12: $r = 0,77$; jeweils $p < 0,001$). Für die Phase 1 hingegen ergaben sich bei der Abschlussvisite keine signifikanten Korrelationen mehr (Phase 1 an V0 bis $r = 0,52$, $p < 0,001$; Phase 1 an V12: keine signifikanten Korrelationen ($r \leq 0,23$)).

Die geringen Korrelationen zwischen Phase 1 und den Ultraschalldaten am Studienende können auch der Methodik der Korrelationsanalysen geschuldet sein. Sowohl im Xiralite® als auch in der klinischen Untersuchung war jedoch die Anzahl betroffener Gelenke nach einem Jahr deutlich rückläufig. Auch bei Werner et al. waren die Übereinstimmungen der klinischen Untersuchung am höchsten mit Phase 1 [51]. Aufgrund der noch weiter bestehenden Krankheitsaktivität zum Studienende ist eine abschließende Einordnung dieser Ergebnisse nicht möglich. Denkbar ist, dass sich die in Phase 1 verringerte Aktivität nach einem Jahr auch in den geringeren Korrelationen widerspiegelt. Es bleibt weitere Untersuchungen abzuwarten, um die Bedeutung des FOI im Vergleich zum Ultraschall festzustellen.

Phase 2 – Marker der subklinischen Aktivität?

Die Bedeutung der Phase 2 als Marker der subklinischen Aktivität wurde – wie bereits erwähnt (s.o.) – schon mehrfach diskutiert [52,54,65]. Die starke Signalanreicherung könnte durch eine erhöhte Vaskularisation durch chronische Inflammation verursacht sein. Nach einem Jahr zeigten sich, wie oben erläutert, die besten Korrelationen zwischen Phase 2 und dem Ultraschall (v.a. PD-Mode Tenosynovitis). Dies könnte ein weiterer Hinweis auf die chronische Veränderung der

Gelenkdurchblutung (bzw. der periartikulären Sehnen) sein, die sich v.a. in der Phase 2 darstellt. Im Ultraschall zeigt sich insbesondere im Power-Doppler-Modus eine pathologisch erhöhte Gefäßdichte, was die oben beschriebenen sehr guten Korrelationen zwischen Phase 2 und dem PD-Mode erklären könnte.

Mit dem Ultraschall als Referenzmethode sahen Werner et al. eine hohe Sensitivität der Phase 2 bei gleichzeitig geringerer Spezifität [51]. Trotz unterschiedlicher Eigenschaften der Gelenkdarstellung scheint FOI mit Hilfe der Phase 2 eine hohe Übereinstimmung mit dem Ultraschall bei der Darstellung pathologisch veränderter Gelenke aufzuweisen. Phase 1 hingegen vermochte weniger erkrankte Gelenke mittels Ultraschalldiagnostik zu erkennen (Sensitivität 22-33 %), zeigte dafür jedoch eine hohe Spezifität von 90-95 % [51].

Krohn et al. betonen ebenfalls die gute Übereinstimmung des PDUS mit der fluoreszenzoptischen Bildgebung [54]. Beide Verfahren beruhen auf der Darstellung einer gesteigerten Vaskularisation. Im Gegensatz dazu stellt das B-Bild des Ultraschalls (GSUS) eher morphologische Gelenkveränderungen dar, die mittels Xiralite® ggf. nicht abgebildet werden können.

In einer weiteren Studie von Kisten et al. wurde eine Bewertung des Xiralite®-Films ohne Phaseneinteilung vorgenommen und lediglich nach dem Vorhandensein von abnormaler Signalintensität beurteilt. Mit einem Kappa-Koeffizienten von 0,773 wurde eine gute Übereinstimmung zwischen FOI und Ultraschall gefunden [53]. Die arthrosonographische Untersuchung wurde hierbei nach Synovialisproliferation und verstärktem Power-Doppler-Signal beurteilt. Die Übereinstimmungsraten zwischen Ultraschall und Klinik waren jedoch höher als zwischen FOI und Klinik (0,524 vs. 0,450). Auffällige Gelenke im Ultraschall, die in der klinischen Untersuchung nicht auffällig waren, wurden als subklinische Inflammation definiert. Hier vermochte FOI mit einer Sensitivität von 80 % die entzündeten Gelenke zu detektieren [53]. Die frühzeitige Diagnostik von subklinischer Aktivität mithilfe von FOI oder Ultraschall kann zukünftig eine schnellere Therapieeinleitung oder -anpassung ermöglichen. Insbesondere im Krankheitsverlauf kann FOI hierbei als objektivierbarer Parameter herangezogen werden und damit die klinische Untersuchung ergänzen.

Bedeutung der Phase 3

Indocyaningrün, der zur fluoreszenzoptischen Bildgebung verwendete Farbstoff, ist durch Plasmaproteinbindung und schnelle Metabolisierung nicht in der Lage, sich in extravasalem Gewebe ausreichend und anhaltend anzureichern. Eine anhaltende Signalanreicherung in Phase 3

spricht also wahrscheinlich für eine erhöhte Permeabilität durch eine Schädigung der Gefäße und Gelenkstrukturen. In dieser Studie wurden für die Phase 3 mäßige bis gute Korrelationen mit den Ultraschall-Scores gefunden. Diese waren jedoch jeweils niedriger als die Korrelationen von Phase 2. Die insgesamt niedrigen Summenscores der Phase 3 bei einer gleichzeitig nur kleinen Anzahl betroffener Gelenke erschwerten die Beurteilung im Studienverlauf. Jedoch sind die Werte relativ konstant nach einem Jahr, was für eine dauerhafte Schädigung im Sinne einer erhöhten Permeabilität sprechen könnte.

7.5 Die Phaseneinteilung des Xiralite®-Films

Ausgehend von der Theorie, dass eine Einteilung des Xiralite®-Films in drei Phasen verschiedene Informationen bezüglich der Inflammation der Gelenke und somit der Aktivität der Erkrankung aufweist, erscheint eine Auswertung ohne Phaseneinteilung wie bei Kisten et al. [53] nicht sinnvoll. Meier et al. führten [57] in ihrer Studie die Auswertung des FOI anhand des Bildes mit der höchsten Signalintensität durch. Hierbei kann die frühe Signalanreicherung, die insbesondere akute Inflammation und im Verlauf deren Therapieansprechen zu zeigen scheint, nicht mehr beurteilt werden. Zum Zeitpunkt der höchsten Signalintensität im Xiralite®-Film ist die Farbstoffanreicherung zudem so groß, dass oft nur noch weiße Signale gezeigt werden, die nach unserer Erfahrung eine Unterscheidung zwischen Gelenkbeteiligung und physiologischer Durchblutung unmöglich macht. Die phasenweise Auswertung nach Werner et al. wird aus meiner Sicht der großen Informationsmenge des Xiralite®-Films am ehesten gerecht. Drei verschiedene Aspekte der Anreicherung des Farbstoffes werden getrennt betrachtet und mit den Daten des Ultraschalls und der Klinik verglichen.

7.6 Xiralite® auf Gelenkebene

Die Unterteilung der Anzahl der betroffenen Gelenke auf Gelenkebenen konnte anhand der vorliegenden Daten insbesondere zeigen, welche Gelenke vorrangig bei Patienten mit RA betroffen sind. Durch die geringe Anzahl von nur zwei Gelenken auf der Ebene der Handgelenke ist diese relativ gesehen in fast allen Phasen am stärksten betroffen. Auch Glimm et al. [65] zeigten bereits die hohe Anzahl betroffener Handgelenke, dicht gefolgt von den PIP-Gelenken. Auch in den vorliegenden Daten stellen die PIP-Gelenke die Gelenkgruppe dar, die am zweithäufigsten betroffen ist; es folgen MCP- und DIP-Gelenke in Phase 1 und 3 bzw. in umgekehrter Reihenfolge in Phase 2 und PVM. Diese Ergebnisse lassen sich zum einen durch das typische Befallsmuster

bei der RA erklären, zum anderen passen sie sehr gut zum An- und Abflutungsverhalten des Farbstoffes in den jeweiligen Phasen: Die MCP-Gelenke können am besten in Phase 1 dargestellt werden (s. auch Anhang, Kapitel 8.1), in Phase 2 ist hier meist keine Signalanreicherung mehr zu beobachten. Die DIP-Gelenke sind hingegen vor allem in Phase 2 sichtbar. Bei den Handgelenken und den am zweithäufigsten betroffenen PIP-Gelenken zeigt sich generell eine erhöhte Signalanreicherung, wodurch sie in beinahe allen Phasen als potentiell aktiv gewertet werden.

Krohn et al. untersuchten bereits die Bedeutung der einzelnen Gelenkregionen im FOI in einer Kohorte von Patienten mit früher RA. Für den Vergleich mit der MRT (Auswertung erfolgte standardisiert nach OMERACT-RAMRIS) wurden nur die MCP- bzw. PIP-Gelenke 2-5 und das Handgelenk (ohne DIP-Gelenke) in die Analysen aufgenommen. Für die Detektion von Inflammation in den Hand- und PIP-Gelenken wurde eine hohe Sensitivität des FOI mit der MRT als Referenzmethode gezeigt [54]. Bei den PIP-Gelenken konnte insbesondere die Phase 2 betroffene Gelenke mit hoher Sensitivität erkennen (0,85). Die Phase 1 zeigte für alle Gelenkregionen die höchsten Werte für Spezifität (von 0,96 bis 1,00), lediglich bei den MCP-Gelenken konnte Phase 3 eine höhere Spezifität (1,00) erreichen. Die entsprechenden Sensitivitäten lagen zwischen 0,32 und 0,54 [54].

Krohn et al. sahen sowohl für GSUS als auch für PDUS auf allen Gelenkebenen in Phase 2 die höchsten Sensitivitäten (0,45-1,00). Die entsprechende Spezifität war jeweils niedrig, außer bei den MCP-Gelenken. Auch in unserer Studie konnte die Phase 2 fast durchgehend die besten Korrelationen mit dem Ultraschall – sowohl im Summenscore als auch auf Gelenkebene – zeigen.

Phase 1 und 3 zeigten bei Krohn et al. insbesondere bei den MCP-Gelenken eine hohe Spezifität (0,88-0,95) gegenüber GSUS und PDUS. Der Power-Doppler-Ultraschall konnte darüber hinaus in Phase 1 für alle Gelenkebenen eine hohe Spezifität bei guter Sensitivität zeigen (Spezifität 0,69-0,89 bzw. Sensitivität 0,63-0,69). Wie bereits erwähnt (s. Kapitel 7.4) könnte die erhöhte Vaskularisierung, die sowohl im PDUS als auch in der Phase 1 des Xiralite® dargestellt wird, für die bessere Übereinstimmung im Vergleich zum GSUS verantwortlich sein.

In unserer Analyse zeigte sich, dass die Phase 2 die relativ gesehen höchste Anzahl betroffener Gelenke zu beiden Untersuchungszeitpunkten aufwies. Die Anzahl der insgesamt betroffenen Gelenke nahm jedoch nur in Phase 1 nach einem Jahr signifikant ab. Anhand der Aufteilung der Summenscores nach Gelenkebenen (s. Kapitel 6.4.5) wurde gezeigt, dass die Phase 1, insbesondere bei den MCP-Gelenken, eine Reduktion über ein Jahr ergab. Die PIP-Gelenke sowie das Handgelenk hatten einen geringeren Abfall der Signalintensität.

7.7 Konventionelles Röntgen

Arthritische Weichteilzeichen in der konventionellen Röntgendarstellung der Hände können bereits einige Wochen nach Symptombeginn einer RA dargestellt werden. Sie stellen eine unspezifische periartikuläre Weichteilverbreiterung dar, die wiederum Folge einer Gelenkkapselschwellung ist [80]. Nicht nur die klinische Schwellung der Gelenke zeigte eine rückläufige Tendenz im Verlauf dieser Studie, sondern es konnte röntgenologisch eine Abnahme der arthritischen Weichteilzeichen beobachtet werden. Während Weichteilzeichen bereits in einem sehr frühen Stadium der RA im Röntgenbild gesehen werden (jedoch unspezifisch sind), bilden sich Kollateralphänomene erst nach einigen Wochen bis Monaten ab. Es zeigt sich dann eine gelenknahe bandförmige Osteoporose im Röntgenbild [80]. In dieser Studie wurde eine geringe Zunahme der Kollateralphänomene (6 % an den Händen) nach einem Jahr gezeigt. Initial gab es keinen Patienten mit Zeichen einer gelenknahen Demineralisation. Als sicheres radiologisches Zeichen einer RA gelten Erosionen, die sich im Verlauf der Erkrankung manifestieren können. Hier zeigte sich bei den Händen ein leichter Anstieg von 6 % auf 13 % nach einem Jahr und von 9 % auf 16 % bei den Vorfüßen. Die geringe Fallzahl der untersuchten Gelenke schränkt diese Analyse ein.

7.8 Limitationen der Studie

In unsere Studie wurde eine Kohorte von Patienten mit früher, aktiver RA eingeschlossen, deren Therapie zu Beginn oder zusätzlich im Verlauf eskaliert wurde. Eine Therapieeskalation wurde hierbei von den Studienärzten bei klinisch und laborchemisch erhöhter Entzündungsaktivität eingeleitet. Die Therapie wurde also für jeden Patienten individuell angepasst und konnte daher sehr unterschiedlich sein. Einschränkend ist zu erwähnen, dass 14 Patienten bereits vor Studienbeginn Glukokortikoide erhalten hatten. Bei 12 von 14 Patienten war der Therapiebeginn mit unter 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung jedoch sehr kurz. Sowohl Glukokortikoide als auch die Therapie mit Biologika haben einen großen Effekt auf die Krankheitsaktivität und die im FOI darstellbare Inflammation, sodass die Daten bei den Patienten mit Biologika (insgesamt bei n = 10 Patienten über den Beobachtungszeitraum) oder erhöhter Glukokortikoiddosis (n = 10 Patienten haben eine kurzzeitige „Stoßtherapie“ > 10 mg im Studienverlauf erhalten) unter Berücksichtigung dieses Aspekts zu betrachten sind.

Wie bereits mehrfach in der Diskussion erwähnt, wurde für einen großen Teil der Patienten nicht das Therapieziel des DAS28-Response erreicht. Es ist wahrscheinlich, dass die noch vorhandene klinische Aktivität sich auch in der Bildgebung anhand von erhöhter Signalanhebung im FOI (in Phase 2,3 bzw. PVM) oder verstärkter Synovitis im Ultraschall darstellt.

Die fluoreszenzoptische Bildgebung mit dem Xiralite®-System weist ebenfalls Limitationen auf. Die Qualität der Xiralite®-Untersuchung ist unter anderem abhängig von der korrekten Durchführung (Positionierung der Hände, Abdunkelung) und der Gain-Einstellung, die unter Umständen korrigiert werden muss. Die Befundung der Xiralite®-Bilder erfolgte in der vorliegenden Studie anhand der etablierten phasenweisen Auswertung von Werner et al [51].

Die Einstellung der jeweiligen Phase anhand der eingangs genannten Kriterien (Kapitel 5.2.5.2) als auch die Gradeinteilung erfordern eine gewisse Erfahrung des Untersuchers. Das Ausmaß der Signalanreicherungen des Farbstoffs in einer Gelenkregion lässt sich nur näherungsweise schätzen und somit in Grad 0 bis 3 einteilen. Eine Fusion des Xiralite®-Bildes mit Röntgenbildern der Hände würde eine genauere Lokalisation der Gelenke ermöglichen. Im Gegensatz zum Ultraschall lässt die Ausrichtung der Kamera im Xiralite®-System außerdem die Detektion der Fluoreszenz von palmar nicht zu. Der Abstand zwischen den beiden Xiralite®-Untersuchungen ist mit 12 Monaten der bisher längste Verlauf, den es zu Xiralite® gibt. Jedoch wäre ein anderer Studienaufbau mit kurzfristigeren Untersuchungen – z.B. bereits nach drei oder sechs Monaten – interessant, um ein Therapieansprechen noch frühzeitiger zu detektieren.

Die Gelenkulterschall-Untersuchungen und deren Befundung wurden von einer erfahrenen Rheumatologin durchgeführt, sodass hier nur von einer sehr geringen Varianz der Befunde ausgegangen werden muss. Therapieentscheidungen während der Studie wurden unabhängig vom Xiralite® gefällt. Die sonographische Diagnostik wurde jedoch vom behandelnden Studienarzt unverblindet durchgeführt und konnte somit die weitere Behandlungsstrategie beeinflussen. In diesem Fall ist Xiralite® als unabhängiger Parameter benachteiligt.

Statistisch gesehen ist die geringe Fallzahl von $n = 42$ Patienten bei Studienbeginn bzw. $n = 35$ Patienten nach einem Jahr (mit vollständig erhobenen Daten) ein limitierender Faktor, weshalb die ebenfalls durchgeführten Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen nur ergänzend als explorative Analysen in der Appendix erwähnt werden. Die statistische Power erscheint hier für eine verlässliche Aussage nicht ausreichend. Ebenso sind – wie bereits erläutert – die Ergebnisse der Korrelationsanalysen des Xiralite® aufgrund des häufig auftretenden Wertes „0“ in ihrer Aussage limitiert. Der Vergleich mit den meist durchgeführten Übereinstimmungsraten in anderen Studien wird hierdurch erschwert. Bisher wurde für Xiralite® kein Cut-off für Therapieansprechen

oder erhöhte Aktivität bestimmt. Für die Übereinstimmungsraten würden in unserer Arbeit somit nur der Ultraschall als Referenzmethode zur Verfügung stehen. Hier wurden jedoch im Rahmen der klinischen Datenerhebung jeweils nur fünf Gelenke der dominierenden Hand erfasst. Von den 30 mittels Xiralite® untersuchten Gelenken würden somit über 80 % nicht in die statistische Analyse einbezogen werden. Um diesen Informationsverlust zu vermeiden, verzichteten wir auf die Durchführung von Übereinstimmungsraten.

Bei bereits mehrfach durchgeführten Vergleichsanalysen zwischen Xiralite® und MRT wurde in dieser Studie auf die MRT als Referenzmethode verzichtet. Für die vorliegenden Daten standen somit nur die Arthrosonographie, das konventionelle Röntgen und die klinische Untersuchung als Vergleich zur Verfügung. Die Arthrosonographie wurde im Rahmen des etablierten US7-Scores durchgeführt, wodurch nur eine begrenzte Anzahl an Gelenken der Hände untersucht wurden. Für die Korrelationsanalysen zwischen Xiralite® und Ultraschall haben wir daher jeweils einen Summenscore aus den fünf untersuchten Gelenken für beide Verfahren berechnet.

Ausblick

Mit der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass die Phase 1 des Xiralite® im Vergleich zur klinischen Untersuchung aktive Gelenkentzündungen und deren Therapieansprechen darstellen kann. Bei noch erhaltener Krankheitsaktivität anhand des DAS28(BSG) bei rund 48 % der Patienten nach einem Jahr ist eine Aussage zur Darstellung von Therapieansprechen mittels FOI nicht abschließend möglich. Im Vergleich zum DAS28 stellt die Xiralite®-Untersuchung jedoch eine objektivere Untersuchungsmethode dar. Ob im FOI analog zur MRT trotz klinischer Krankheitsremission weiterhin Krankheitsaktivität nachgewiesen werden kann und dies als diagnostisches Mittel zur Detektion einer sog. subklinischen Krankheitsaktivität genutzt werden könnte, sollte in zukünftigen, breiter angelegten Studien weiter untersucht werden.

Interessanterweise zeigten Patienten mit gutem funktionellem Outcome nach einem Jahr initial mehr betroffene Gelenke und höhere Summenscores in der Phase 1. Ob diese Beobachtung Zufall oder im Sinne einer reversiblen Aktivität der Erkrankung mit gutem Ansprechen auf die Therapie zu werten ist, bleibt weitere Studien abzuwarten.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen bisheriger Studien [51,52,54,58,59,65] halten wir die fluoreszenzoptische Bildgebung Xiralite® für eine hilfreiche Ergänzung der Diagnostik der frühen RA. Die schnelle Verfügbarkeit des Xiralite® und die fokussierte Diagnostik mittels Phase 1 ermöglichen aktive Entzündungen der Gelenke zu detektieren. Die Differenzierung von

entzündlicher und nicht-entzündlicher Schmerzursache ist im klinischen Alltag eine wichtige Voraussetzung für Therapieentscheidungen.

Die Fluoreszenzoptische Bildgebung sollte in weiteren, größer angelegten Studien in der Diagnostik von entzündlich-rheumatischen Krankheiten untersucht werden. Dabei ist es von großem Interesse die Bildgebung zu mehreren Zeitpunkten im kürzeren Abstand im Krankheitsverlauf zu dokumentieren und in Bezug zur Krankheitsaktivität zu setzen.

8 Anhang

8.1 Xiralite®-Bilder

Wie bereits in Kapitel 5.2.5.4 beschrieben, beobachteten wir bei der Auswertung der FOI-Bilder z.T. ein starkes Anfluten der proximaler lokalisierten Gelenke zu Ungunsten der weiter distalen bzw. der Fingerbeeren. Dies ist exemplarisch in Abbildung 42 und der Verlauf nach einem Jahr unter Therapie in Abbildung 43 dargestellt. In manchen Fällen ist die Anflutung der Fingerbeeren initial so gering, dass die Einstellung der Phase 1 deutlich erschwert ist (s. Abbildung 44).

In unseren Ergebnissen der betroffenen Gelenke bezogen auf Einzelgelenkebene hatten die MCP-Gelenke in der Phase 1 die meisten betroffenen Gelenke im Vergleich zu den anderen Phasen. Auch die Summenscores auf Gelenkebene wiesen die stärkste Reduktion in Phase 1 auf Höhe der MCP-Ebene auf (im Median von 3,0 auf 0,0 ($p < 0,01$); s. 6.4.5, Tabelle 11, Abbildung 13). Bei der Auswertung des Xiralite®-Filmes konnten wir – wie beispielhaft dargestellt in Abbildung 45 und Abbildung 46 – bei einigen Patienten beobachten, dass die in Phase 1 kräftige Signalanflutung in den MCP-Gelenken im Verlauf des Films stark abnahm, während die weiter distalen Regionen vermehrt Signalanreicherung zeigten. In diesem Falle wurde in Phase 2 zumeist kaum oder kein Signal mehr in den MCP-Gelenken gesehen.

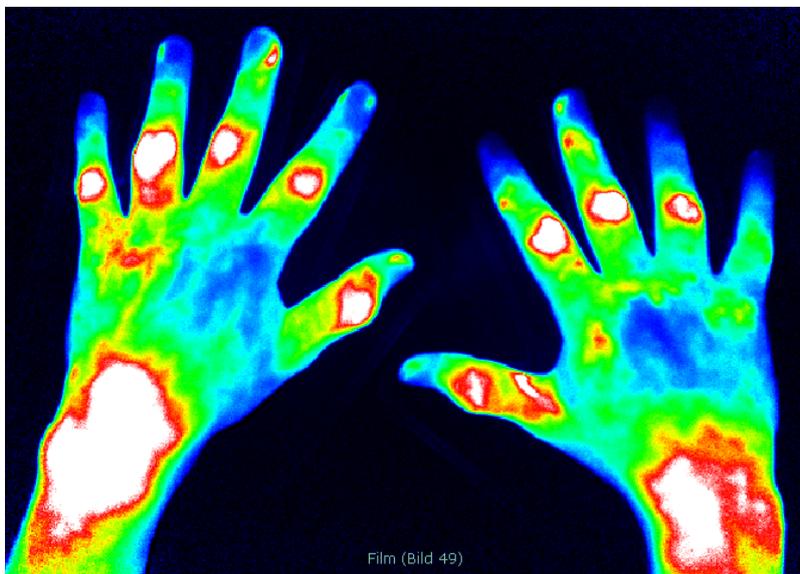


Abbildung 42: Patienten-ID: 2647, Visite Monat 0, Einstellung der Phase 1. Starke Signalanreicherung als Ausdruck einer ausgeprägten Inflammation in den PIP-Gelenken beider Hände, dabei kaum Anreicherung des Farbstoffs in den Fingerbeeren.



Abbildung 43: Patienten-ID: 2647, Visite Monat 12, Einstellung der Phase 1. Keine sichtbaren Signalanreicherungen in den Gelenken, gute Anflutung des Farbstoffs in den Fingerbeeren.



Abbildung 44: Patienten-ID 2776, Visite Monat 0, Phase 1 lässt sich bei geringer Signalanflutung in den Fingerbeeren nur erschwert einstellen.

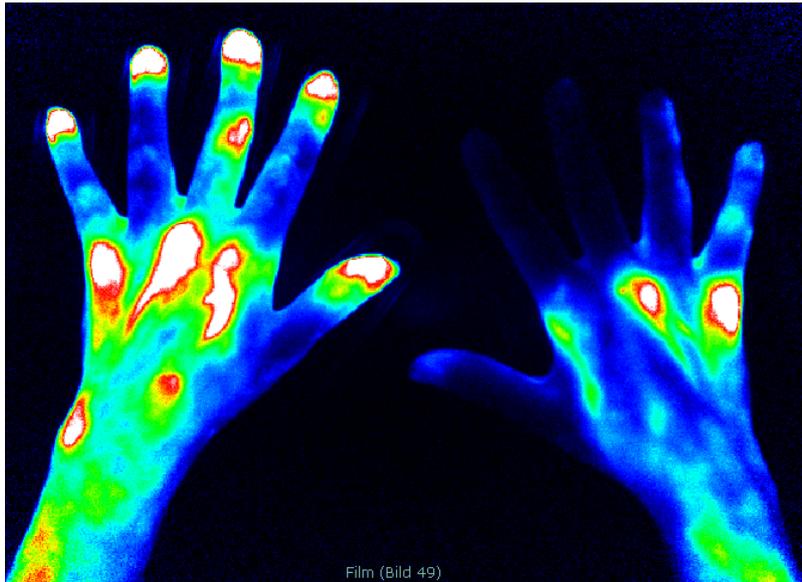


Abbildung 45: Patienten-ID 2613, Visite Monat 0, Phase 1 für die linke Hand mit deutlich sichtbaren Signalanreicherungen in MCP II, III und V.



Abbildung 46: Patienten-ID 2613, Visite Monat 0, Phase 2 für die linke Hand. Die Signalanreicherung der MCP-Gelenke in der linken Hand ist beinahe nicht mehr sichtbar.

8.2 ROC-Analysen

Im Folgenden werden die explorativ erhobenen Receiver Operating Characteristics dargestellt. Aufgrund der geringen statistischen Power dienen sie hier nur für eine erste orientierende Einschätzung.

8.2.1 ROC und Röntgenuntersuchung

Abbildung 47 stellt die ROC-Analyse von Xiralite® bei der Baseline und die Röntgenuntersuchung an V12 dar. Die Daten wurden anhand des Kriteriums „Vorhandensein von Direktzeichen“ zum Zeitpunkt des Studienabschlusses analysiert. Die Phasen 1, 2, 3 und PVM haben insgesamt einen ähnlichen Kurvenverlauf und sind relativ gleichmäßig mit Konfidenzintervallen um jeweils 0,5 verteilt.

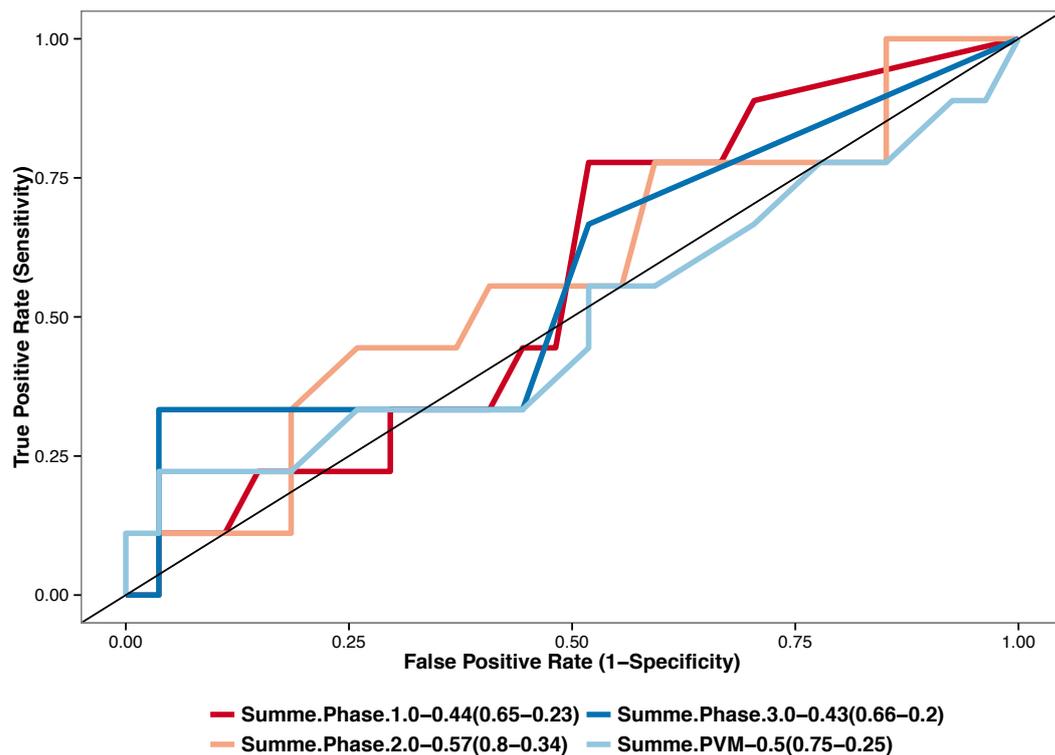


Abbildung 47: ROC-Analyse von Xiralite® zum Zeitpunkt der Baseline und Direktzeichen im Röntgen nach einem Jahr

8.2.2 ROC und funktionelles Outcome anhand von FFbH- und HAQ-Score

Für die Endpunkte $\text{FFbH} \geq 80\%$ und $\text{HAQ} \leq 0,5$ zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zeigen die Abbildung 48 und die Abbildung 49 die ROC-Analysen mit den Xiralite®- und Ultraschalldaten zur Baseline-Untersuchung. Hier wurden jeweils die Daten des 5-Gelenkesummscores verwendet. Die größte AUC für den HAQ-Score zeigt der PrimaVistaModus des Xiralite® (AUC = 0,76; KI 0,6-0,91). Danach folgen der B-Mode des Ultraschalls mit AUC = 0,69 (KI 0,5-0,88) bei Tenosynovitis bzw. AUC = 0,67 (KI 0,48-0,86) bei Synovitis und die Phase 1 des

Xiralite[®] mit AUC = 0,65 (KI 0,46-0,85). Beim FFbH liegt der PVM erst an dritter Stelle (AUC = 0,68), B-Mode-Synovitis und Xiralite[®] Phase 1 schneiden hier mit AUC = 0,73 (KI 0,52-0,89) bzw. 0,71 (KI 0,57-0,9) am besten ab.

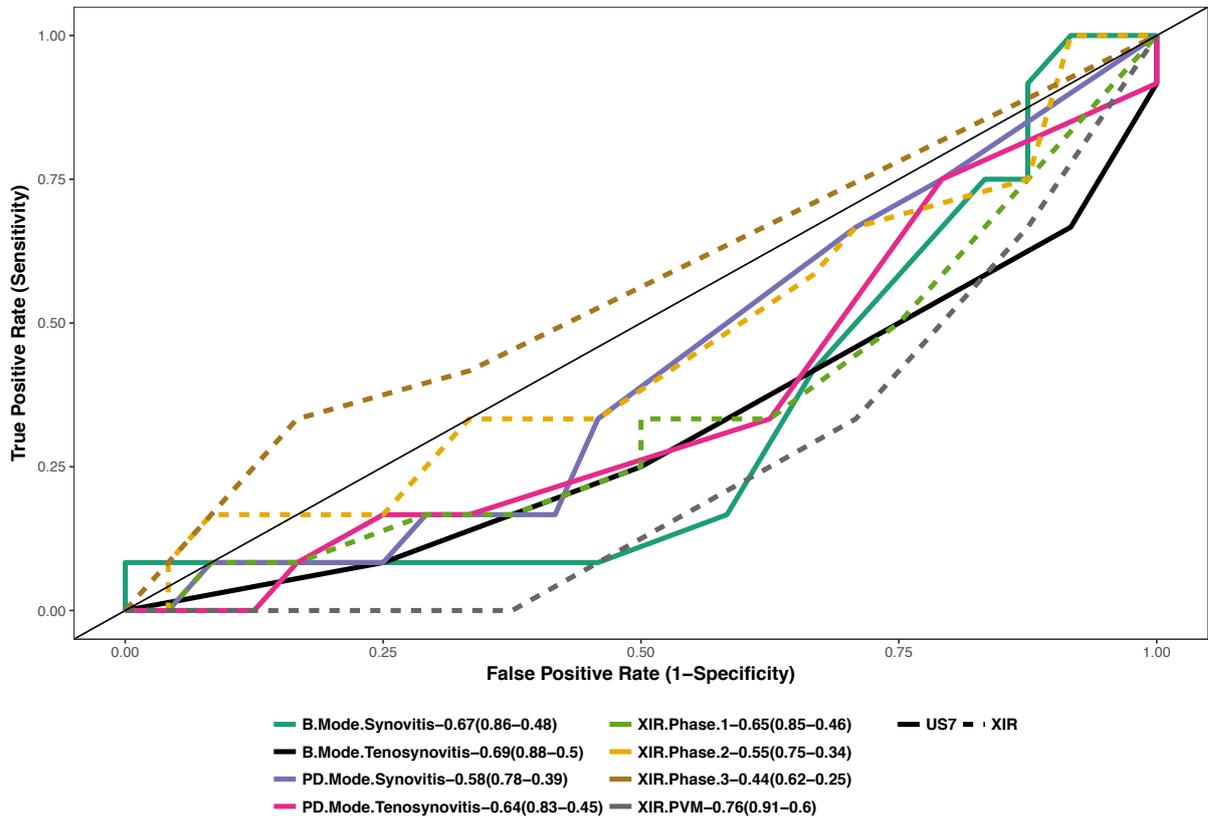


Abbildung 48: ROC-Analyse mit dem Endpunkt $HAQ \leq 0,5$ an V12 für Xiralite[®]-Phasen und Ultraschall (jeweils 5-Gelenke-Summenscore)

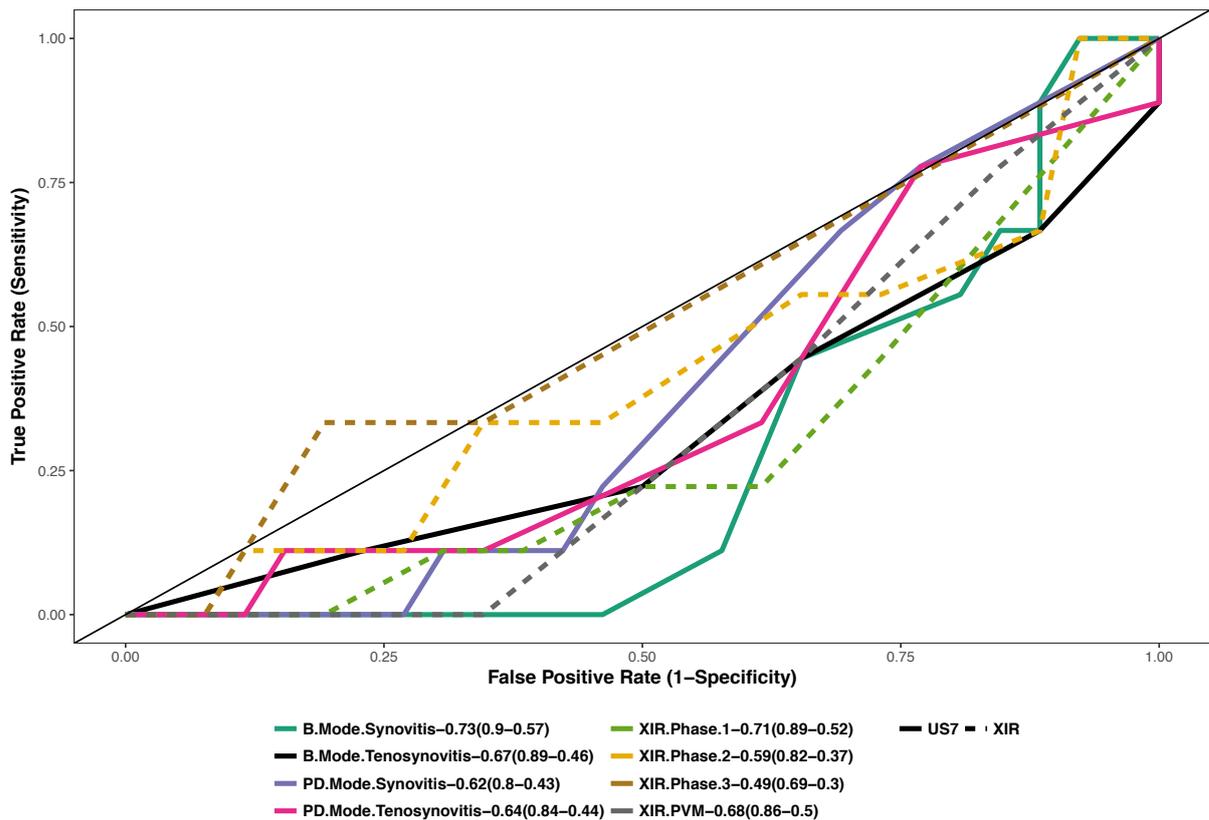


Abbildung 49: ROC-Analyse mit dem Endpunkt FFbH $\geq 80\%$ an V12 für Xiralite[®]-Phasen und Ultraschall (jeweils 5-Gelenke-Summenscore)

8.2.3 ROC und DAS28-Response

Abbildung 50 stellt die ROC-Analyse mit dem Endpunkt DAS28-Response ($\leq 3,2$) dar. Hier haben B-Mode und PD-Mode Tenosynovitis mit einer AUC = 0,68 (KI 0,5 bzw. 0,51-0,86) die höchsten Werte. Phase 1 des Xiralite[®] liegt mit einer AUC = 0,60 (KI 0,4-0,79) deutlich darunter, der PVM folgt mit einer AUC = 0,59 (KI 0,4-78). Das Konfidenzintervall der Xiralite[®]-Kurven ist jeweils um 0,5 herum, sodass von einer zufälligen Verteilung auszugehen ist.

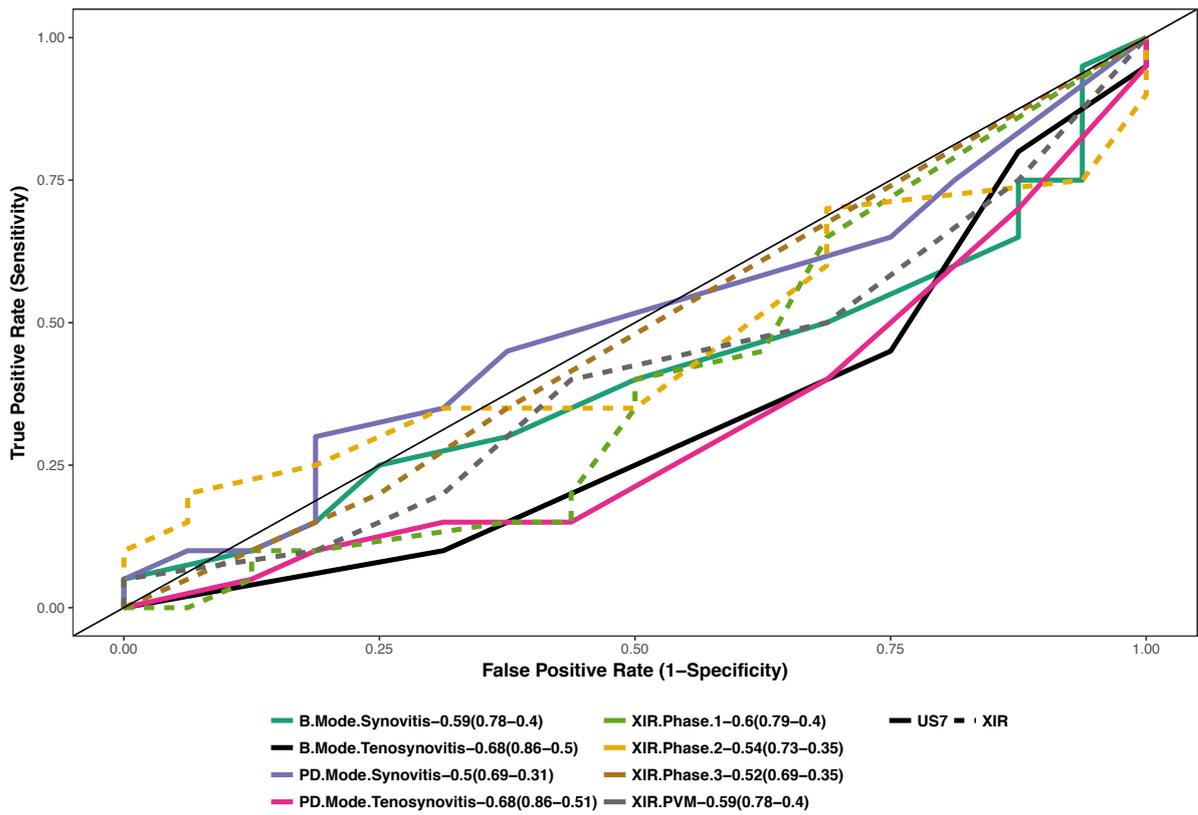


Abbildung 50: ROC-Analyse mit dem Endpunkt DAS28 Response ($\leq 3,2$) an V12; Ultraschall und Xiralite[®] jeweils 5-Gelenke-Summscore.

9 Literaturverzeichnis

1. Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ.* 2007;8(2):49–60.
2. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, Rockwitz K, Alten R, Krüger K, Rau R, Simon C, Gremmelsbacher E, Braun T, Marsmann B, Höhne-Zimmer V, Egerer K, Buttgereit F, Burmester G-R. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):844–50.
3. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):707–22.
4. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009;48(10):1309–13.
5. Kato E, Sawada T, Tahara K, Hayashi H, Tago M, Mori H, Nishino J, Matsui T, Tohma S. The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(7):839–45.
6. Jimenez-Boj E, Redlich K, Türk B, Hanslik-Schnabel B, Wanivenhaus A, Chott A, Smolen JS, Schett G. Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2005;175(4):2579–88.
7. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(1):60–75.
8. Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, Yamaguchi T, Iwakura Y, Sakaguchi N, Sakaguchi S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17+ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med.* 2007;204(1):41–7.
9. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, Korb A, Schnäker E-M, Tarner IH, Robbins PD, Evans CH, Stürz H, Steinmeyer J, Gay S, Schölmerich J, Pap T, Müller-Ladner U, Neumann E. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med.* 2009;15(12):1414–20.
10. Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE, Gay S. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol.* 1996;149(5):1607–15.

11. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429–42.
12. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1387–90.
13. Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):731–4, vi–vii.
14. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;47(2):155–65.
15. Mjaavatten MD, Uhlig T, Haugen AJ, Nygaard H, Sidenvall G, Helgetveit K, Kvien TK. Positive anti-citrullinated protein antibody status and small joint arthritis are consistent predictors of chronic disease in patients with very early arthritis: results from the NOR-VEAC cohort. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R146.
16. Schneider M., Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jänniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M. Interdisziplinäre Leitlinie - Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3. Aufl., Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011:2-46.
17. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM, Nell VKP, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2278–87.
18. Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Viñas O, Vazquez I, Gómez-Puerta JA, Gratacós J, Salvador G, Cañete JD. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol.* 2007;26(7):1111–8.
19. Brezinschek H-P, Brickmann K. Labordiagnostik bei immunologischen Erkrankungen aus dem rheumatologischen Bereich. In: Halwachs-Baumann G. *Labormedizin Klinik - Praxis - Fallbeispiele.* 2. Aufl. Wien, Österreich: Springer-Verlag Wien, 2011:469–88.
20. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797–808.
21. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy J-M, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for

- rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002;41(7):809–14.
22. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg J-E, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.
 23. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, Van Groenendael JHLM, Lems WF, Van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans B a. C. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381–90.
 24. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(1–2):3–9.
 25. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(5):327–46.
 26. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga T. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43–50.
 27. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Génereau T, Tolédano C, Lebbé C, Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient’s opinion. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):142–8.
 28. Jansen L, van der Horst-Bru... IE, van Schaardenburg D, Bezemer P, Dijkmans B. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):924–7.
 29. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized

- placebo-controlled trials. *Rheumatol Oxf Engl.* 2003;42(1):6–13.
30. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Wit M de, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, Heijde D van der. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7.
 31. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, Aletaha D, Allaart R, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien T, Landewé R, Listing J, Michaud K, Mola EM, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel J, Simon L, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Preliminary Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573–86.
 32. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl.* 2003;42(2):244–57.
 33. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916–20.
 34. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–8.
 35. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(2):177–81.
 36. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol.* 1992;31(8):519–25.
 37. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.*

- 1993;20(3):579–81.
38. Gestel AM van, Prevoo MLL, Hof MA van't, Rijswijk MH van, Putte LBA van de, Riel PLCM van. 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(1):34–40.
 39. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol.* 1999;26(3):705–11.
 40. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1845–50.
 41. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2009–17.
 42. 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(1):34–40.
 43. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R, Paulus H, Strand V. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):727–35.
 44. Rau R, Lingg G, Wassenberg S, Schorn C, Scherer A, Kommission "Bildgebende Verfahren" der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. [Imaging techniques in rheumatology: conventional radiography in rheumatoid arthritis]. *Z Für Rheumatol.* 2005;64(7):473–87.
 45. Ostendorf B, Scherer A, Backhaus M, Edelmann E, Kellner H, Schalm J, Rau R. Imaging techniques in rheumatology: magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. *Z Für Rheumatol.* 2003;62(3):274–86.
 46. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(5):268–71.
 47. Schmidt AW, Backhaus M, Sattler H, Kellner H. Imaging techniques in rheumatology: sonography in rheumatoid arthritis. *Z Für Rheumatol.* 2003;62(1):23–33.

48. Sandrock D, Backhaus M, Burmester G, Munz DL. Imaging techniques in rheumatology: scintigraphy in rheumatoid arthritis. *Z Für Rheumatol.* 2003;62(5):476–80.
49. Fischer T, Gemeinhardt I, Wagner S, Stieglitz D v., Schnorr J, Hermann K-GA, Ebert B, Petzelt D, MacDonald R, Licha K, Schirner M, Krenn V, Kamradt T, Taupitz M. Assessment of Unspecific Near-Infrared Dyes in Laser-Induced Fluorescence Imaging of Experimental Arthritis. *Acad Radiol.* 2006;13(1):4–13.
50. Meier R, Krug C, Golovko D, Boddington S, Piontek G, Rudelius M, Sutton EJ, Baur-Melnyk A, Jones EF, Daldrup-Link HE. ICG-enhanced imaging of arthritis with an integrated Optical Imaging/X-ray System. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2322–7.
51. Werner SG, Langer H-E, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, Schirner M, Bastian H, Lind-Albrecht G, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):504–10.
52. Werner SG, Langer H-E, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, Spiecker F, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Indocyanine Green–Enhanced Fluorescence Optical Imaging in Patients With Early and Very Early Arthritis: A Comparative Study With Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3036–44.
53. Kisten Y, Györi N, Af Klint E, Rezaei H, Levitsky A, Karlsson A, van Vollenhoven R. Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging. *RMD Open.* 2015;1(1):e000106.
54. Krohn M, Ohrndorf S, Werner SG, Schicke B, Burmester G-R, Hamm B, Backhaus M, Hermann K-GA. Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1112–8.
55. Fischer T, Ebert B, Voigt J, Macdonald R, Schneider U, Thomas A, Hamm B, Hermann K-GA. Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging. *Acad Radiol.* 2010;17(3):375–81.
56. Schäfer VS, Hartung W, Hoffstetter P, Berger J, Stroszczyński C, Müller M, Fleck M, Ehrenstein B. Quantitative assessment of synovitis in patients with rheumatoid arthritis using fluorescence optical imaging. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R124.
57. Meier R, Thürmel K, Moog P, Noël PB, Ahari C, Sievert M, Dorn F, Waldt S, Schaeffeler C, Golovko D, Haller B, Ganter C, Weckbach S, Woertler K, Rummeny EJ. Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: Diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*

- 2012;64(8):2489–98.
58. Thuermel K, Neumann J, Jungmann PM, Schäffeler C, Waldt S, Heinze A, Beckmann A, Hauser C, Hasenau A-L, Wildgruber M, Clotten S, Sievert M, Haller B, Woertler K, Harasser N, Rummeny EJ, Meier R. Fluorescence optical imaging and 3T-MRI for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in comparison to a composite standard of reference. *Eur J Radiol.* 2017;90(Supplement C):6–13.
 59. Meier R, Thuermel K, Noël PB, Moog P, Sievert M, Ahari C, Nasirudin RA, Golovko D, Haller B, Ganter C, Wildgruber M, Schaeffeler C, Waldt S, Rummeny EJ. Synovitis in Patients with Early Inflammatory Arthritis Monitored with Quantitative Analysis of Dynamic Contrast-enhanced Optical Imaging and MR Imaging. *Radiology.* 2014;270(1):176–85.
 60. Slooter MD, Bierau K, Chan AB, Löwik CWGM. Near infrared fluorescence imaging for early detection, monitoring and improved intervention of diseases involving the joint. *Connect Tissue Res.* 2015;56(2):153–60.
 61. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137–45.
 62. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA, Hawley DJ, Spitz PW, Fries JF. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1988;15(10):1480–8.
 63. Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H. [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire]. *Z Für Rheumatol.* 1997;56(3):144–55.
 64. Raspe HH, Hagedorn U, Kohlmann T. Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. In: Siegrist J, ed. *Wohnortnahe Betreuung Rheumakrankter. Ergebnisse sozialwissenschaftlicher Evaluation eines Modellversuchs.* Stuttgart, Deutschland: Schattauer Verlag, 1999:164-82
 65. Glimm A-M, Werner SG, Burmester GR, Backhaus M, Ohrndorf S. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):566–70.
 66. Werner SG. Implementierung, Standardisierung und Evaluierung einer neuen ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebungstechnologie mit dem Xiralite-Verfahren zur Entzündungsdiagnostik bei rheumatischen Krankheitsbildern. unv. Diss., Charité Universitätsmedizin Berlin; 2012. (Abgerufen am 15.04.2017 von http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000037125).

67. 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(7):641–9.
68. 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(9):1194–201.
69. Prevoe MLL, Gestel AMV, Thof M a. V, Rijswijk MHV, Putte LB a. VD, Riel PLCMV. Remission in a Prospective Study of Patients with Rheumatoid Arthritis. American Rheumatism Association Preliminary Remission Criteria in Relation to the Disease Activity Score. *Rheumatology.* 1996;35(11):1101–5.
70. van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol.* 1996;35 Suppl 2:4–7.
71. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, Haavardsholm EA, Foltz V, Brown AK, Møller Døhn U, Lassere M, Freeston J, Bøyesen P, Bird P, Fautrel B, Hetland ML, Emery P, Bourgeois P, Hørslev-Petersen K, Kvien TK, McQueen F, Ostergaard M. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2039–44.
72. Sewerin P, Vordenbaeumen S, Hoyer A, Brinks R, Buchbender C, Miese F, Schleich C, Klein S, Schneider M, Ostendorf B. Silent progression in patients with rheumatoid arthritis: is DAS28 remission an insufficient goal in RA? Results from the German Remission-plus cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 19;18(1):163.
73. Rondina RG, de Mello RAF, Valim V, Lourenco RB, Batista EFP, de Oliveira Júnior R. Discordance between clinical and imaging criteria: assessment by magnetic resonance imaging of the foot of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(8):1357–64.
74. Vermeer M, Kuper HH, van der Bijl AE, Baan H, Posthumus MD, Brus HLM, van Riel PLCM, van de Laar MAFJ. The provisional ACR/EULAR definition of remission in RA: a comment on the patient global assessment criterion. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012;51(6):1076–80.
75. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Sarzi-Puttini P. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting

- fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2018;38(10):1911–8.
76. Leigh JP, Fries JF. Predictors of disability in a longitudinal sample of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(5):581–7.
77. Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, Harrison BJ, Silman AJ, Symmons DP. One year followup variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2360–6.
78. Graell E, Vazquez I, Larrosa M, Rodríguez-Cros JR, Hernández MV, Gratacós J, Gómez A, Cañete JD, Gómez-Puerta JA, Sanmartí R. Disability measured by the modified health assessment questionnaire in early rheumatoid arthritis: prognostic factors after two years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2):284–91.
79. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2784–92.
80. Freyschmidt J. Erkrankungen der Gelenke. In: Freyschmidt J, editor. *Skeletterkrankungen: Klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose.* 4. Aufl. Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016:729–890.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Ines Sprenger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „**Die Rolle der fluoreszenzoptischen Bildgebung Xiralite® im Therapiemonitoring bei Patienten mit früher, aktiver Rheumatoider Arthritis – im Vergleich zu klinischen Parametern und zum Gelenkulterschall**“ 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 etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

11 Lebenslauf

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

12 Publikationsliste

Posterveröffentlichung auf dem Kongress des American College of Rheumatology (ACR), November 2016:

Can the 7-joints musculoskeletal ultrasound score (US7 score) predict the therapeutic change in patients with early rheumatoid arthritis? – One-year follow-up results of the German biomarker project ‘Arthromark’

Autoren: *Ohrndorf S¹, *Oberdorfer P¹, Le L², Mansmann U², Sprenger L¹, Haeupl T¹, Hermann S¹, Schmittat G¹, Pade S¹, Burmester GR¹, Glimm AM¹, Backhaus M^{1,3}

*Equal contribution

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charite Berlin, Germany; ²Department for Medical data processing, Biometry and Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany;

³Department for Internal Medicine – Rheumatology and Clinical Immunology, Parkklinik Weißensee, Berlin, Germany

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. Marina Backhaus für die Bereitstellung des Themas und die langjährige Betreuung meiner Arbeit. Ebenso möchte ich mich ausdrücklich bei Sarah Ohrndorf für die tatkräftige Unterstützung während der Erhebung der Daten und der Erstellung dieser Promotionsarbeit bedanken. Darüber hinaus hatte sie immer ein offenes Ohr für Probleme jeglicher Art, was für mich persönlich eine große Hilfe war. Für ihre Expertise in der Auswertung der Xiralite®-Befunde bedanke ich mich herzlich bei Anne-Marie Glimm.

Außerdem verdanke ich der Statistikerin Lien Le die professionelle Auswertung der Daten und möchte mich ausdrücklich für ihre Geduld und mühevollen Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt außerdem meiner Familie und meinen Freunden, durch deren andauernde Unterstützung ich stets die Motivation fand, diese Arbeit zu schreiben. Insbesondere möchte ich meinem Freund Mathis danken, der alle Höhen und Tiefen miterlebt hat und mir stets zur Seite stand.