

DISSERTATION

Re-Evaluation und Optimierung des US7-Scores (7-Gelenke-  
Ultraschall-Scores) zum Therapiemonitoring der rheumatoiden  
Arthritis

Re-evaluation and optimization of the US7 score (7-joint-ultra-  
sound-score) for therapy monitoring of the rheumatoid arthritis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annika Franziska Sabine Podewski

Erstbetreuung: PD Dr. med. Sarah Ohrndorf

Datum der Promotion: 23. März 2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung .....	4
1.1 Rheumatoide Arthritis .....	4
1.2 Bildgebende Verfahren .....	6
1.2.1 Arthrosonographie .....	7
1.3 Zielsetzung der Arbeit .....	9
2 Methodik .....	10
2.1 Studienpopulation .....	10
2.2 US7-Score Ultraschalluntersuchung .....	11
2.3 Klinische Parameter und Labordaten .....	18
2.4 Frühe und etablierte Rheumatoide Arthritis .....	18
2.5 Statistische Analyse .....	18
3 Ergebnisse .....	21
3.1 Demographische Analyse .....	21
3.2 Deskriptive Analyse (Häufigkeit der pathologischen Gelenkregionen/Sehnen) .....	22
3.3 Unterschiede zwischen der dorsalen vs. palmaren Gelenkseite .....	24
3.4 Therapieansprechen .....	24
4 Diskussion .....	33
5 Schlussfolgerungen .....	37
Literaturverzeichnis .....	38
Eidesstattliche Versicherung .....	43
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation .....	44

---

Druckexemplar der Publikation .....	46
Lebenslauf .....	59
Komplette Publikationsliste .....	63
Danksagung .....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA von 2010 .....	5
Tabelle 2: Patient:innencharakteristika zur Baseline-Untersuchung.....	21
Tabelle 3: Pathologische Gelenkregionen/Sehnen zur Baseline-Untersuchung mit Vergleich der dorsalen vs. palmaren Seite .....	22
Tabelle 4: Therapieansprechen nach 3 und 6 Monaten .....	24
Tabelle 5: Mögliche reduzierte Ultraschallscore-Kombinationen .....	26
Tabelle 6: Erhaltener Informationsgehalt der reduzierten Ultraschallscore- Kombinationen .....	28
Tabelle 7: Pathologische Gelenkregionen zur Baseline-Untersuchung - Vergleich zwischen früher und etablierter RA .....	30

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: US7-Score bei Durchführung der Studie .....	11
Abbildung 2: Beispielbilder Synovitis im Greyscale (GS).....	13
Abbildung 3: Beispielbilder Tenosynovitis/Paratenonitis im Greyscale (GS) .....	14
Abbildung 4: Beispielbilder Synovitis im Power Doppler (PD) .....	15
Abbildung 5: Beispielbilder Tenosynovitis/Paratenonitis im Power Doppler (PD).....	16
Abbildung 6: Standardized Response Mean (SRM) mit 95% Konfidenzintervall für reduzierte Ultraschall-Score Kombinationen sowie für den DAS28 nach 3 und 6 Monaten .....	27
Abbildung 7: Reduzierter (US7) Score .....	29
Abbildung 8: Standardized Response Mean (SRM) mit 95% Konfidenzintervall nach 6 Monaten – frühe vs. etablierte RA .....	32

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ACPA	Autoantikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid
BDMARD	Biological disease modifying anti-rheumatic drug
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CsDMARD	Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug
DAS28	Disease activity score of 28 joints
ECU	Extensor carpi ulnaris Sehne (Strecksehnenfach VI)
EDC	Extensor digitorum communis Sehne (Strecksehnenfach IV)
ET	Extensor tendon (Strecksehne)
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FDS/P	Flexor digitorum superficialis/ profundus Sehnen (oberflächliche und tiefe Beugesehnen am Handgelenk)
FT	Flexor tendon (Beugesehne)
GS	Greyscale (Ultraschall), B-Bild
IgM-RF	Immunoglobulin M-rheumatoid factor, IgM-Rheumafaktor
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
MSUS	Musculoskeletal ultrasound, Muskuloskelettaler Ultraschall
MTP	Metatarsophalangealgelenk
N	Anzahl
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Nichtsteroidale Antirheumatika
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trial
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PD	Power Doppler (Ultraschall)

---

RA	Rheumatoide Arthritis
SD	Standardabweichung
SRM	Standardized response mean
TNF	Tumornekrosefaktor
TsDMARD	Targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug
US	Ultraschall
US7-Score	7-Gelenke-Ultraschall-Score



## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der muskuloskeletale Ultraschall (US) hat einen festen Stellenwert in der Rheumatologie und wird in der Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle der rheumatoïden Arthritis (RA) genutzt. Trotz vieler Bestrebungen zur Standardisierung und Sicherstellung der Reproduzierbarkeit der Methode, gibt es aktuell noch keinen Konsensus über einen einheitlichen ‚composite score‘ zur sonographischen Verlaufskontrolle der RA auf Patientenebene. Ziel dieser Arbeit war es mittels Re-Evaluation und Optimierung des US7-Scores einen Beitrag zur Etablierung eines sog. ‚composite score‘ zu leisten. Dafür wurden u.a. Unterschiede zwischen dorsalen und palmaren Gelenkregionen sowie der Einfluss der Krankheitsdauer auf die Performance des Scores analysiert.

**Methoden:** Der US7-Score umfasst die Beurteilung von sieben Gelenken und sieben Sehnen der klinisch am stärksten betroffenen Seite. Die Patient:innen wurden zu Studienbeginn, sowie 3 und 6 Monate nach Beginn oder Änderung der DMARD-Therapie im B-Bild (Greyscale, GS) und Power Doppler (PD) mittels US7-Score untersucht. Der Friedman-Test wurde zur Identifizierung häufig betroffener pathologischer Gelenkregionen/Sehnen und der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der dorsalen und palmaren Regionen verwendet. Das Therapieansprechen und die erhaltenen Informationen aus reduzierten Scores wurden mithilfe des Standardized Response Mean (SRM) und einer linearen Regressionsanalyse bewertet. Subgruppenanalysen wurden separat für die frühe (<2 Jahre Krankheitsdauer) und etablierte RA ( $\geq 2$  Jahre Krankheitsdauer) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Analyse umfasste 435 Patient:innen (80% weiblich, n=138 mit früher RA, Alter 56,5 (SD 13,1) Jahre, Krankheitsdauer 8,2 (SD 9,1) Jahre). Das dorsale Handgelenk, MCP2 (von palmar) sowie die Extensor digitorum communis (EDC) und Extensor carpi ulnaris (ECU) Sehnen wiesen die höchste Häufigkeit von GS/PD-Synovitis/Tenosynovitis auf (Handgelenk: 45%/43%; MCP2: 35%/28%; EDC: 30%/11%; ECU: 25%/11%). Diese Regionen zeigten innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn eine signifikante Verbesserung (alle  $p \leq 0,003$  im GS/PD). Die dorsale Seite des Handgelenks ( $p < 0,001$  im GS/PD) und die palmare Seite der Fingergelenke ( $p < 0,001$  im PD) waren häufiger von einer Synovitis/Tenosynovitis betroffen als die jeweils andere Seite. Ein reduzierter US7-Score, bestehend aus dorsalem Handgelenk, palmarem MCP2, EDC- und ECU-Sehnen

im GS/PD sowie dorsalem MCP2 im PD zeigte nach 6 Monaten ein moderates Therapieansprechen (SRM 0,443), wobei 76 % der Informationen des ursprünglichen US7-Scores erhalten blieben. Die Krankheitsdauer hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Performance des reduzierten (US7) Scores.

**Fazit:** Ein ‚composite score‘ auf Patientenebene zum Therapiemonitoring der RA sollte ausgehend von unserem beschriebenen reduzierten (US7) Score die am häufigsten von Synovitis/Tenosynovitis betroffenen und therapiesensitiven Gelenke/Sehnen i.e. das Handgelenk, MCP2 sowie die EDC- und ECU-Sehnen enthalten.

## Abstract

**Background:** Musculoskeletal ultrasound (US) plays an important role in rheumatology and is used for the diagnosis and therapy monitoring of rheumatoid arthritis (RA). Despite various efforts to standardize and ensure the reproducibility of the method, there is currently no consensus on a ‚composite score‘ for sonographic therapy monitoring of RA on patient-level. The aim of this work was to contribute to a ‚composite score‘ by re-evaluating and optimizing the US7 score, with a focus on the differences between the dorsal and palmar regions and the influence of the disease duration on the performance of the score.

**Methods:** The US7 score includes assessment of seven joints and seven tendons of the clinically most affected side. Patients were examined by US7 score at baseline and 3 and 6 months after starting or changing DMARD therapy using greyscale (GS) and power Doppler (PD). Friedman test was used to identify commonly affected pathological joint regions/tendons and the chi-square test to compare the dorsal and palmar joint regions. The response to therapy and the information obtained from reduced scores were evaluated using the Standardized Response Mean (SRM) and linear regression analysis. Subgroup analyzes were performed separately for the early (<2 years disease duration) and established RA ( $\geq 2$  years disease duration).

**Results:** The analysis included 435 patients (80% female, with 138 cases of early RA) with a mean age of 56.5 (SD 13.1) years and a mean disease duration of 8.2 (9.1) years. The dorsal wrist, MCP2 palmar, and the extensor digitorum communis (EDC) and extensor carpi ulnaris (ECU) tendons had the highest frequency of GS/PD synovitis/tenosyno-

vitis (wrist: 45%/43%; MCP2: 35%/ 28%, EDC: 30%/11%, ECU: 25%/11%). These regions showed significant improvement within 6 months after therapy (all  $p \leq 0.003$  by GS/PD). The dorsal side of the wrist ( $p < 0.001$  by GS/PD) and the palmar side of the finger joints ( $p < 0.001$  by PD) were more frequently affected by synovitis/tenosynovitis than the opposite side. A reduced (US7) score, consisting of the dorsal wrist, palmar MCP2, EDC and ECU tendons by GS/PD and dorsal MCP2 by PD, showed a moderate response to therapy (SRM 0.443) after 6 months, while retaining of 76% of the information of the original US7 score. The disease duration had no significant impact on the performance of the reduced (US7) score.

**Conclusion:** A 'composite score' for therapy monitoring of RA on patient-level should be based on our described reduced (US7) score that compromises the joints/tendons most frequently affected by synovitis/tenosynovitis while being sensitive to therapy (i.e. wrist, MCP2, EDC and ECU tendons).

# 1 Einleitung

## 1.1 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung mit im Vordergrund stehendem Befall der kleinen Gelenke, deren Ätiologie bisher unzureichend verstanden und deren Pathogenese nur in Teilen bekannt ist (1). Bisher ungeklärte Triggermechanismen induzieren das Ausbrechen der Erkrankung und es kommt zu einer entzündlichen Infiltration der Synovialis (Gelenkinnenhaut) (1). Bei der RA sind, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, vor allem die kleinen Finger- und Zehengelenke betroffen, meist symmetrisch (1). Neben Arthritiden (Gelenkentzündungen), Tenosynovitiden (Entzündungen der Sehnenscheiden) und Bursitiden (Entzündungen der Schleimbeutel) kann es auch zu extraartikulären Organmanifestationen und zu allgemeinen Krankheitszeichen wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit (sog. Fatigue) kommen (1, 2). Der schubweise progrediente Verlauf führt unbehandelt zu Gelenkdestruktionen (Erosionen) und infolgedessen zu Funktionseinschränkungen und Invalidität (2).

Zur Diagnosestellung werden die ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien (ACR=American College of Rheumatology, EULAR= European Alliance of Associations for Rheumatology) herangezogen (3). Diese beinhalten neben der Anzahl betroffener Gelenke und Symptombdauer die Immunserologie, wie positiver Rheumafaktor (RF) und/oder Autoantikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid (ACPA) sowie weitere Entzündungszeichen, wie eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) (3). Die genannten klinischen und laborchemischen Parameter werden mithilfe eines Punktesystems beurteilt. Um das Vorhandensein einer RA zu klassifizieren, müssen  $\geq 6$  Punkte von 10 erfüllt sein (3) (siehe **Tabelle 1**).

Nach Erstdiagnose der RA sollte möglichst früh eine Therapie eingeleitet werden, um immunologische Prozesse zu stoppen oder nachhaltig zu verändern und somit Knochen- / Gelenkdestruktionen zu verhindern (2). Die ersten drei bis sechs Monate der Erkrankung stellen dabei das „therapeutische Fenster“ dar, in denen der Verlauf wesentlich beeinflusst werden kann (2, 4). In den letzten Jahren und Jahrzehnten konnte die Bandbreite der Therapieoptionen deutlich vergrößert werden. Sie reicht von nichtsteroidalen Antirheumatika wie Ibuprofen (NSAID) und Glukokortikoiden zu krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs = Disease-modifying antirheumatic drugs) (1). Diese lassen

sich wiederum unterscheiden in sDMARDs (synthetic DMARDs) und bDMARDs (biological DMARDs) (1).

**Tabelle 1: ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA von 2010**

<b>ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA von 2010</b>		
<u>Voraussetzungen:</u> neu aufgetretene Symptome mit Befall von mindestens einem Gelenk mit gesicherter klinischer Synovitis, die sich nicht durch eine andere Erkrankung erklären lässt		
	<b>Kriterien</b>	<b>Punkte</b>
<b>A</b>	<u>Gelenkbeteiligung (Synovitis)</u>	
	1 großes Gelenk*	0
	2-10 große Gelenke	1
	1-3 kleine Gelenke** (mit/ ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
	4-10 kleine Gelenke (mit/ ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
	>10 Gelenke (davon mind. 1 kleines Gelenk)	5
<b>B</b>	<u>Serologie (mind. 1 Testergebnis erforderlich)</u>	
	Negative RF <i>und</i> negative ACPA	0
	Niedrig-positive RF <i>oder</i> niedrig-positive ACPA	2
	Hoch-positive RF <i>oder</i> hoch-positive ACPA	3
<b>C</b>	<u>Akute-Phase-Reaktion (mind. 1 Testergebnis erforderlich)</u>	
	Unauffälliges CRP <i>und</i> unauffällige BSG	0
	Erhöhtes CRP <i>oder</i> beschleunigte BSG	1
<b>D</b>	<u>Symptombdauer</u>	
	<6 Wochen	0
	>6 Wochen	1
Ein Score von $\geq 6/10$ klassifiziert eine ‚definitive‘ RA		

\* große Gelenke: Schulter, Ellenbogen, Hüftgelenk, Knie, Fußknöchel \*\* kleine Gelenke: Handwurzel-, Metacarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, Metatarsophalangealgelenke; modifiziert nach Aletaha et al., 2010 (3)

Zu den sDMARDs gehören csDMARDs (conventional synthetic), wie beispielsweise Methotrexat, und tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs), wie beispielsweise Tofacitinib (1). Zu den bDMARDs gehören zum Beispiel TNF-alpha Inhibitoren (wie z.B. Adalimumab) als auch Interleukin (IL) 6 Inhibitoren, wie z.B. Tocilizumab u.a. (5). Mithilfe ständig wachsender Therapieoptionen und der Anwendung des Prinzips einer frühen und zielgerichteten Therapie („treat to target“) konnte in den letzten Jahren die Prognose der RA-Patient:innen deutlich verbessert werden (6-8). Um wiederum eine frühe Diagnose

und schnelle Therapieeinleitung, aber auch eine adäquate Therapieüberwachung gewährleisten zu können, kommen neben klinischen und Laborparametern auch bildgebende Verfahren zum Einsatz (1).

## 1.2 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren haben in der Rheumatologie einen wichtigen Stellenwert. Sie helfen bei der Diagnosestellung rheumatischer Erkrankungen und ermöglichen gleichzeitig eine objektive Bestimmung des Schweregrades bzw. der Ausprägung der jeweiligen Erkrankung (1). Auf Grundlage dessen kann die optimale individuelle Therapie ausgewählt werden und mögliche Komplikationen können frühzeitig identifiziert werden. Darüber hinaus dienen sie zur Überwachung des Therapieerfolgs bzw. Detektion eines Ausbleibens desselben (1). Anhand erfasster Verlaufsdaten kann eine Prognose für die Entwicklung der Erkrankung abgeschätzt und eine frühzeitige Umstellung und Optimierung der Therapie angestrebt werden mit dem Ziel der Verbesserung des individuellen Outcomes für den Patienten bzw. die Patientin.

Die bildgebenden Verfahren, die für die Diagnose und Verlaufskontrolle der RA am häufigsten zum Einsatz kommen, sind das konventionelle Röntgen, die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Arthrosonographie (1).

Die konventionelle Röntgenuntersuchung ist nahezu überall vorhanden und schnell durchführbar. Die Patient:innen werden jedoch einer (wenn auch relativ geringen) Strahlenbelastung ausgesetzt (1). Zu Beginn der Erkrankung fehlen röntgenologisch nachweisbare Skelettveränderungen. Ein unauffälliger Röntgenbefund schließt daher das Vorhandensein einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung nicht aus. Als indirekte (unspezifische) Zeichen einer Arthritis können zunächst Weichteilschwellungen und bandförmige, gelenknahe Osteoporosen zur Darstellung kommen. Als arthritische Direktzeichen werden eine symmetrische Verschmälerung des Gelenkspalts und subchondrale Erosionen, Destruktionen mit (Sub-) Luxationen sowie Ankylosen gewertet (1, 9). Letztere sind jedoch späte Veränderungen der RA, die durch den Einsatz einer adäquaten antirheumatischen Therapie heutzutage nur noch selten beobachtet werden.

Die MRT kann mit einer hohen Sensitivität sowohl frühe Knochenveränderungen wie das Knochenmarködem (Osteitis), als auch Weichteilveränderungen wie einen Gelenkerguss, Synovitis und Tenosynovitis/Paratenonitis darstellen und eignet sich daher zur De-

tektion früher entzündlicher Veränderungen, die noch nicht im konventionellen Röntgenbild nachweisbar sind. Das Knochenmarködem erlaubt darüber hinaus die Vorhersage der Entwicklung von Erosionen (1). Allerdings ist die MRT ein technisch aufwendiges und kostenintensives Verfahren, das eine lange Untersuchungszeit mit sich bringt und geschultes Personal benötigt. Die Verfügbarkeit ist im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik und Arthrosonographie weitaus eingeschränkter. Zudem müssen Kontraindikationen wie metallische Fremdkörper, Herzschrittmacher, interne Defibrillatoren, Cochleaimplantate sowie die zur Perfusionsbeurteilung des Weichteilgewebes eingesetzte Kontrastmittelgabe und relative und absolute Kontraindikationen, wie eine Niereninsuffizienz, allergische Reaktionen etc. bedacht werden (10).

### **1.2.1 Arthrosonographie**

Die Arthrosonographie ist ein kostengünstiges bildgebendes Verfahren, welches ohne Strahlenbelastung auskommt. Darüber hinaus zeichnet es sich durch eine hohe Verfügbarkeit, schnelle und dynamische Durchführbarkeit und seitenvergleichende Untersuchungsmöglichkeit aus (1). Sie ist beliebig oft wiederholbar und somit auch als Verlaufskontrolle gut geeignet.

Für die sonographische Untersuchung insbesondere von kleinen Gelenken werden hochfrequente Schallköpfe (>15 MHz) verwendet. Diese senden Ultraschallwellen in das Gewebe aus und die reflektierten Schallwellen (Echos) werden von ihnen wieder empfangen. Den Amplituden der empfangenen Echos werden Grauwerte zugeordnet, die auf einem Bildschirm als zweidimensionales Bild dargestellt werden (10). Je dichter die untersuchte Struktur (z.B. Kortikalis des Knochens) ist und je größer der Impedanzsprung, desto höher ist die reflektierte Amplitude und desto echoreicher (heller) erscheint das Bild auf dem Ultraschallgerät. Wasser hingegen, welches aufgrund der geringen Dichte wenig Schallwellen reflektiert, erscheint echofrei (schwarz) (10). Ein Gelenkerguss stellt sich dementsprechend echofrei dar; eine zusätzliche Synovialisproliferation bzw. -hyperproliferation kommt echoarm zur Darstellung. Um aktive entzündliche Gelenkveränderungen zu detektieren, wird der Farb-Doppler bzw. der Power Doppler (PD) verwendet. Die Menge/Stärke des Farbsignals korreliert hierbei mit dem Ausmaß der intraartikulären Entzündungsaktivität (11).

Die Arthrosonographie kann daher sowohl Weichteilveränderungen wie Synovitis und Tenosynovitis, als auch knöcherne Veränderungen wie Erosionen darstellen (1, 12). Sie ist dabei sensitiver als die klinische Untersuchung im Nachweis von Gelenkentzündungen (13) und hat eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität wie die MRT (14-17). Darüber hinaus ist sie sensitiver als die Röntgenuntersuchung im Nachweis von Erosionen, sofern die zu untersuchenden Gelenke einer Ultraschalluntersuchung zugänglich sind (16, 18, 19). Sie ist daher ein fester Bestandteil in der klinischen rheumatologischen Praxis. Als möglicher Nachteil der Arthrosonographie ist die Untersucherabhängigkeit zu erwähnen (1). Um diese Variable auszugleichen und eine Standardisierung sowie Reproduzierbarkeit der arthrosonographischen Untersuchung zu erreichen, erfolgt die Erhebung und Dokumentation der Befunde entsprechend der Empfehlungen der OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) (20-23) und der EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology). Diese beinhalten Definitionen typischer Pathologien sowie Ultraschall-Scores für die Synovitis und Tenosynovitis auf Gelenk- und Sehnenebene (24-27).

Die OMERACT-Gruppe hat die wichtigsten Pathologien des synovialen Ergusses, der synovialen Hypertrophie/Proliferation, der Tenosynovitis und der Erosion definiert (2005) (20). Seither wurden die Definitionen der Pathologien durch die OMERACT-Gruppe wie folgt aktualisiert (2019) (23):

- **Synovitis:** Echoarme synoviale Hypertrophie unabhängig vom Vorhandensein eines synovialen Ergusses oder eines Doppler Signals.
- **Tenosynovitis:** Abnorme echofreie und/oder echoarme (im Vergleich zu den Sehnenfasern) Sehnenscheidenerweiterung, die sowohl mit dem Vorhandensein von abnormer Sehnenscheidenflüssigkeit und/oder Hypertrophie zusammenhängen kann. Das Doppler-Signal kann berücksichtigt werden, wenn es in 2 zueinander senkrecht stehenden Ebenen innerhalb der peritendinösen Synovialscheide gesehen wird, mit Ausnahme normaler versorgender Gefäße (d. h. Gefäße am Mesotenon oder Vinculae oder Gefäße, die aus umgebenden Geweben in die Synovialscheide eindringen). Der Doppler-Modus sollte nur verwendet werden, wenn die Sehne im B-Modus eine Erweiterung der peritendinösen Synovialscheide zeigt.
- **Erosion:** Intra- und/oder extraartikuläre Diskontinuität der Knochenoberfläche (sichtbar in 2 zueinander senkrecht stehenden Ebenen).



Darüber hinaus wurden diverse Ultraschall-Scores zur Überwachung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens der RA beschrieben, unter anderem der US12-joint, der US7-joint, der US6-joint-Score und USRA9 (28-31). Sie unterscheiden sich jedoch bezüglich der (Anzahl der) eingeschlossenen Gelenke und Gelenkseiten sowie Sehnen. Bisher gibt es keinen auf internationaler bzw. EULAR/OMERACT-Expertenebene anerkannten kombinierten Gelenkscore („composite score“), der die Krankheitsaktivität bei minimaler Anzahl zu untersuchender Gelenke ausreichend widerspiegelt und als einheitliches Messinstrument für Studien, aber auch im klinisch-rheumatologischen Alltag herangezogen werden kann.

Der von Backhaus et al. publizierte US7-Score (29) untersucht standardisiert die am häufigsten betroffenen Gelenke bei der RA und hat sich in mehreren Studien bereits hinsichtlich seiner Durchführbarkeit („feasibility“), guten Reliabilität zwischen verschiedenen Untersuchern, hohen Veränderungssensitivität unter verschiedenen Therapien sowie seiner signifikanten Korrelation zum DAS28 als objektives Messinstrument zur Erhebung der Krankheitsaktivität erwiesen (29, 32, 33). Für die Durchführung des Scores werden in etwa 10-15 Minuten Untersuchungszeit angesetzt.

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Zielsetzung meiner Arbeit war es, einen auf Grundlage des US7-Scores optimierten Score abzuleiten, um so einen Beitrag zur Entwicklung eines sog. ‚composite score‘ zum Therapiemonitoring der RA zu leisten. Dafür sollten die am häufigsten pathologischen und therapiesensitiven Gelenke und Sehnen des US7 Scores identifiziert werden.

Ein Fokus war es dabei, Unterschiede in der Ausprägung von Pathologien zwischen der dorsalen und palmaren Gelenkseite aufzuzeigen, um die am besten geeignete Gelenkseite für einen ‚composite score‘ zu benennen. Ferner sollte ein reduzierter und damit in seiner Durchführbarkeit verbesserter Score postuliert werden, um ein gutes Therapieansprechen aufzuzeigen.

Als Subanalyse wurde der Frage nachgegangen, ob es Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins von Pathologien und dem Therapieansprechen zwischen der frühen und der etablierten RA (Krankheitsdauer  $\leq 2$  Jahre bzw.  $> 2$  Jahre) gibt, und ob sich der US7-Score bzw. ein möglicher reduzierter (US7) Score für das Therapiemonitoring der frühen und etablierten RA eignet.

## 2 Methodik

### 2.1 Studienpopulation

Die eingeschlossenen Patient:innen der vorliegenden Arbeit wurden aus der prospektiven Beobachtungsstudie ‚Sono Remission Plus‘ – einem deutschlandweitem Projekt – in der Zeit von 2006 bis 2010 in 54 teilnehmenden Studienzentren rekrutiert (29, 32). Die Genehmigung der Ethikkommission der Universität Tübingen (199/2007BO2) lag vor und alle Patient:innen unterzeichneten eine Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme (32).

Einschlussbedingungen waren die Diagnose einer RA nach Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1987 (34) sowie ein Therapiebeginn mit einem DMARD oder eine Therapieumstellung zum Beginn der Studie (Baseline). Die Entscheidung über den Start einer Therapie oder die Umstellung derselben erfolgte jeweils durch den behandelnden Rheumatologen bzw. die behandelnde Rheumatologin anhand aktueller Leitlinien (32). Die Therapiegruppen im ‚Sono Remission Plus‘ Projekt lauteten wie folgt: [1] Ersttherapie mit csDMARD, [2] Therapieumstellung von csDMARD zu einem zweiten csDMARD bzw. Kombination von zwei csDMARDs, [3] Ersttherapie mittels Biologikum nach csDMARD Therapieversagen und [4] Therapieumstellung von einem Biologikum zu einem zweiten Biologikum (32).

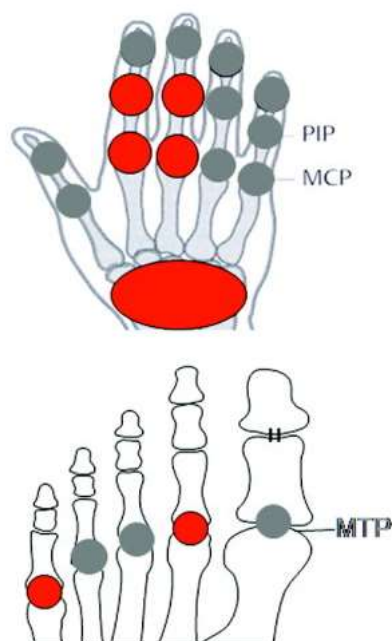
In meiner Arbeit lag der Fokus auf der detaillierten Auswertung der Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen zur Identifikation der am häufigsten pathologischen Gelenke bzw. Gelenkregionen und Sehnen und jenen mit dem besten Therapieansprechen.

Daher wurden nur Patient:innen mit vollständig vorliegenden Ultraschalldaten zu allen Untersuchungszeitpunkten (Baseline-Untersuchung, 3 und 6 Monate) eingeschlossen (35). Patient:innen mit fehlenden Ultraschalldaten zu den genannten Zeitpunkten wurden ausgeschlossen (35). Die Ultraschalluntersuchungen wurden durch Fachärztinnen bzw. Fachärzte der Rheumatologie durchgeführt (32, 35). Die fachärztliche rheumatologische Ausbildung beinhaltet in Deutschland die Durchführung von mindestens 300 muskuloskelettalen Ultraschalluntersuchungen. Weitere Informationen hierzu sind in den vorhergehenden Veröffentlichungen zum ‚Sono Remission Plus‘ Projekt zu finden (29, 32).

## 2.2 US7-Score Ultraschalluntersuchung

Im Rahmen der Studie erfolgte die Ultraschalluntersuchung von sieben Gelenken und Sehnen der jeweils klinisch beschwerdeführenden Hand und des beschwerdeführenden Vorfußes mittels B-Bild (Greyscale, GS) und Power Doppler (PD) anhand der EULAR- (34) und OMERACT- (20) Kriterien.

Der sogenannte US7-Score (7-Gelenke-Ultraschall-Score) umfasst die Untersuchung folgender Gelenke: Handgelenk, MCP2/3, PIP2/3 und MTP2/5 (29). Darüber hinaus wurden folgende Sehnen untersucht: Strecksehnenfach IV (Extensor digitorum communis, EDC), VI (Extensor carpi ulnaris, ECU) und die Beugesehnen des Handgelenks (Flexor superficialis/profundus, FTS/P) sowie die Beuge- und Strecksehnen der Finger 2 und 3 auf Höhe der MCP-Gelenke (FT2,3 sowie ET2,3) (29) (*siehe Abbildung 1*). Erosionen wurden aufgrund unzureichender Daten in der aktuellen Studiauswertung nicht berücksichtigt (35).



	Handgelenk	Finger	Zehen
Synovitis	Dorsal GS+PD Palmar GS+PD Ulnar GS+PD	<b>MCP2, 3</b> Palmar GS+ PD Dorsal nur PD  <b>PIP2, 3</b> Palmar GS+PD Dorsal nur PD	<b>MTP2, 5</b> Dorsal GS+PD
Tenosynovitis/ Paratenonitis	Dorsal GS+PD Palmar GS+PD Ulnar GS+PD	<b>MCP2, 3</b> Dorsal GS+PD Palmar GS+PD	-

Abbildung 1: US7-Score bei Durchführung der Studie

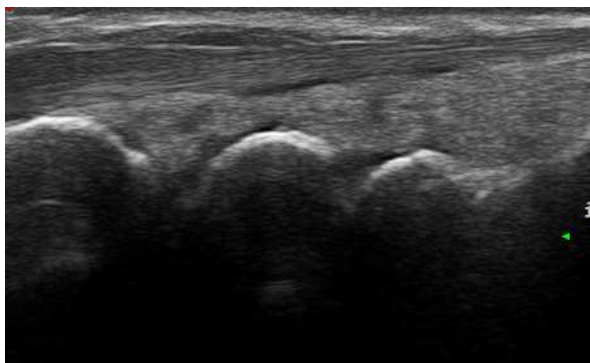
GS = Greyscale, PD = Power Doppler, MCP = Metacarpophalangealgelenk, PIP = proximales Interphalangealgelenk, MTP = Metatarsophalangealgelenk; modifiziert nach Backhaus et al., 2009 (29)

Im **GS** wurden die genannten Gelenkregionen hinsichtlich folgender Pathologien untersucht (29, 35):

- Handgelenk: Erhebung von Synovitis und Tenosynovitis von dorsomedian (Schallkopf parallel zum 4. Strecksehnenfach), von palmomedian (Schallkopf parallel zum N. medianus) und von ulnar (Schallkopf parallel zum 6. Strecksehnenfach)

- MCP2 und 3: Erhebung von Synovitis und Tenosynovitis der Finger von palmar, Paratenonitis von dorsal
- PIP2 und 3: Erhebung von Synovitis von palmar
- MTP2 und 5: Erhebung von Synovitis von dorsal

Die Graduierung der **Synovitis** im GS (synovialer Erguss und synoviale Hypertrophie/Proliferation kombiniert) erfolgte semiquantitativ in Anlehnung an die Arbeit von Scheel et al. (36) in 4 Graden von 0-3 (0 = keine Synovitis, 1 = mild, mit kleinem echoarmem Saum unterhalb der Gelenkkapsel parallel zur Knochenoberfläche, 2 = mäßig, mit einer parallelen Anhebung der Gelenkkapsel zum Gelenkniveau, 3 = stark, konvexe Anhebung der Gelenkkapsel) (35) (siehe **Abbildung 2**).



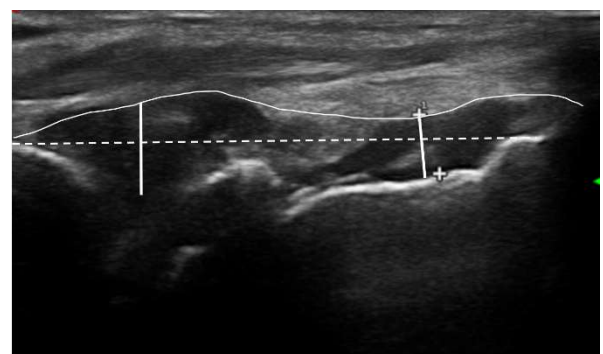
a) Handgelenk: Synovitis Grad 0 (dorsal)



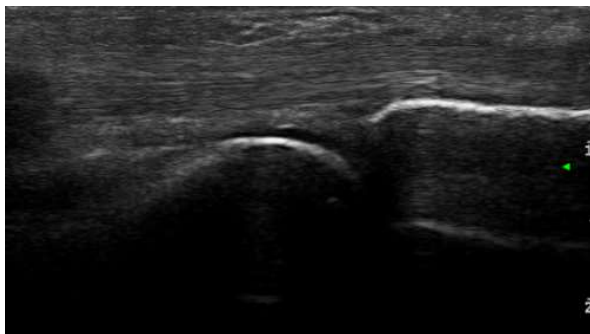
b) Handgelenk: Synovitis Grad 1 (dorsal)



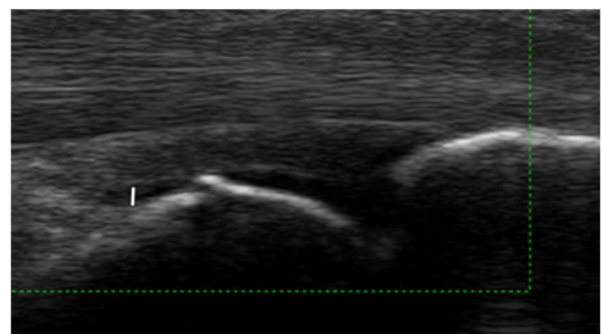
c) Handgelenk: Synovitis Grad 2 (dorsal)



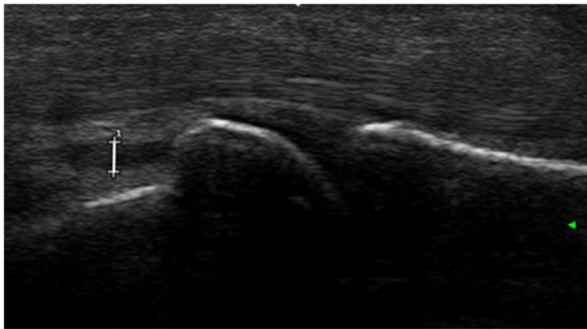
d) Handgelenk: Synovitis Grad 3 (dorsal)



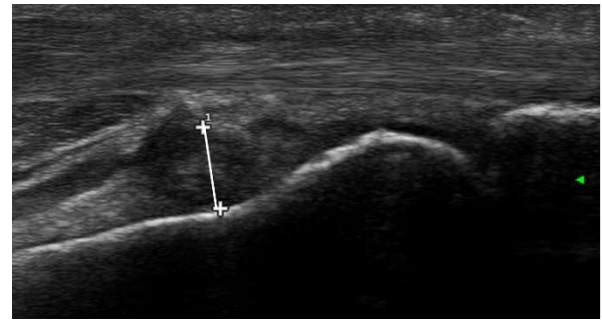
e) MCP3: Synovitis Grad 0 (palmar)



f) MCP3: Synovitis Grad 1 (palmar)



g) MCP2: Synovitis Grad 2 (palmar)



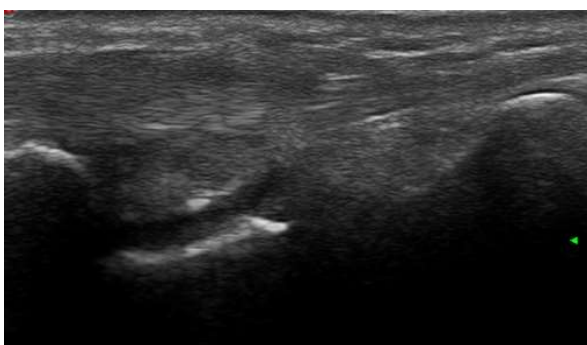
h) MCP2 Synovitis Grad 3 (palmar)

## Abbildung 2: Beispielbilder Synovitis im Greyscale (GS)

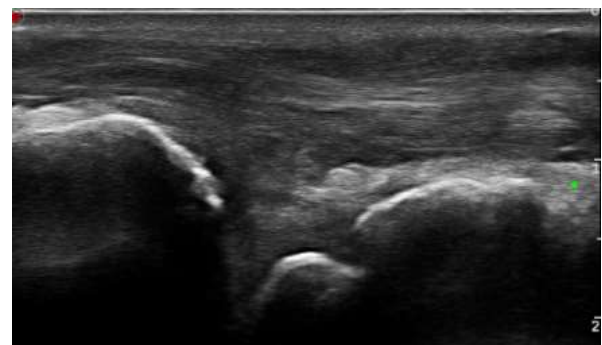
MCP = Metacarpophalangealgelenk, PIP = proximal Interphalangealgelenk; - = Synovitis/Kapselanhebung, -- = Gelenkniveau; GS = Greyscale; Ultraschall-Bilder mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Marina Backhaus

- Normalbefund des dorsalen Handgelenks im GS; Longitudinalschnitt über der dorsomedianen Handgelenkebene
- Handgelenk mit einer milden Synovitis (Grad 1) im GS; Longitudinalschnitt dorsomedian
- Handgelenk mit paralleler Anhebung der Gelenkkapsel zum Gelenkniveau (gestrichelte Linie) im Sinne einer mäßigen Synovitis im GS (Grad 2); Longitudinalschnitt dorsomedian
- Handgelenk mit konvexer Anhebung der Gelenkkapsel (weiße Linie) im Sinne einer deutlichen Synovitis im GS (Grad 3); Longitudinalschnitt dorsomedian
- Normalbefund des MCP3 Gelenks; Longitudinalschnitt von palmar
- MCP3 mit leichter Anhebung der Gelenkkapsel parallel zur Knochenoberfläche entsprechend einer milden Synovitis im GS (Grad 1); Longitudinalschnitt von palmar
- MCP mit paralleler Anhebung der Gelenkkapsel auf Gelenkniveau im Sinne einer mäßigen Synovitis im GS (Grad 2); Longitudinalschnitt von palmar
- MCP2 mit konvexer Anhebung der Gelenkkapsel und sichtbarer Synovialisproliferation entsprechend einer deutlichen Synovitis im GS (Grad 3); Longitudinalschnitt von palmar

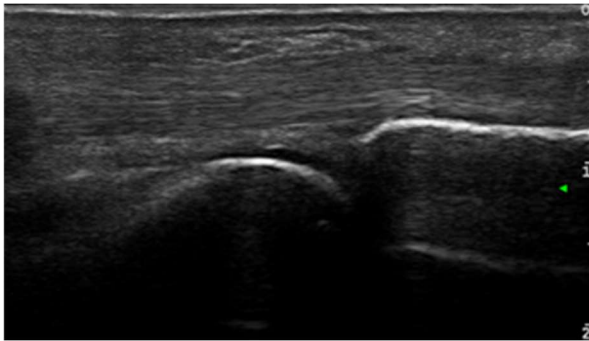
**Tenosynovitis / Paratenonitis** wurden als fehlend [0] oder vorhanden [1] im GS eingeteilt (35). Die Tenosynovitis ist anhand der OMERACT Empfehlungen (22, 23) definiert als echoarmes oder echofreies Gewebe innerhalb der Sehnenscheide, welches Flüssigkeit enthalten kann und in 2 senkrecht zueinander stehenden Ebenen nachweisbar ist. Die Paratenonitis kann in der Arthrosonographie als echoarmer Saum in unmittelbarer Nähe der Sehne ohne Sehnenscheide (hier: Strecksehne der Finger) identifiziert werden, die eine erhöhte Vaskularisierung im PD aufweisen kann (37) (siehe **Abbildung 3**).



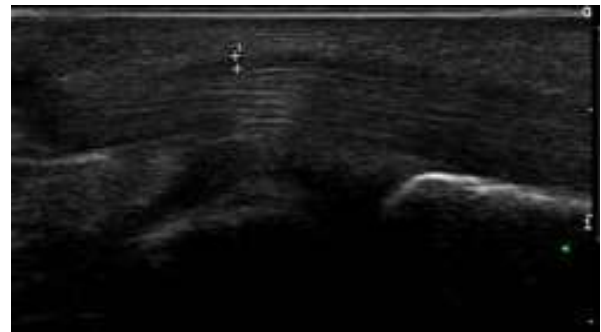
a) EDC-Sehne: Tenosynovitis Grad 0



b) ECU-Sehne: Tenosynovitis Grad 1



c) FT3: Tenosynovitis Grad 0



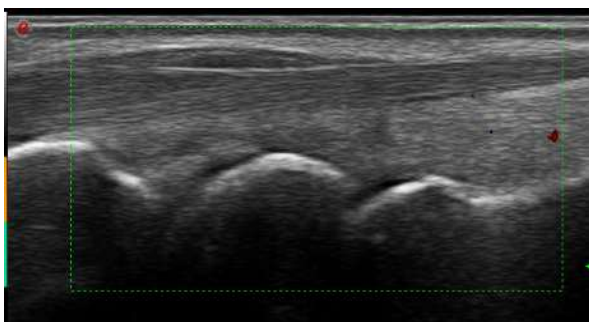
d) FT2: Tenosynovitis Grad 1

### Abbildung 3: Beispielbilder Tenosynovitis/Paratenonitis im Greyscale (GS)

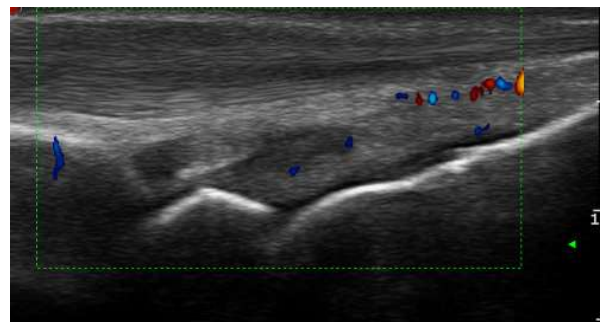
*EDC = Extensor digitorum communis Sehne (Strecksehnenfach IV), ECU = Extensor carpi ulnaris Sehne (Strecksehnenfach VI), FT2 = Beugesehne auf MCP2 Ebene; Ultraschall-Bilder mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Marina Backhaus*

- a) *Normalbefund der EDC-Sehne im GS, Longitudinalschnitt über der dorsomedianen Handgelenkebene*
- b) *ECU-Sehne mit deutlichem echoarmem Saum im Sinne einer Tenosynovitis im GS, Longitudinalschnitt von ulnar*
- c) *Normalbefund der FT3-Sehne im GS, Longitudinalschnitt auf MCP3-Ebene von palmar*
- d) *FT2-Sehne mit echoarmem Saum im Sinne einer Tenosynovitis im GS, Longitudinalschnitt auf MCP2-Ebene von palmar*

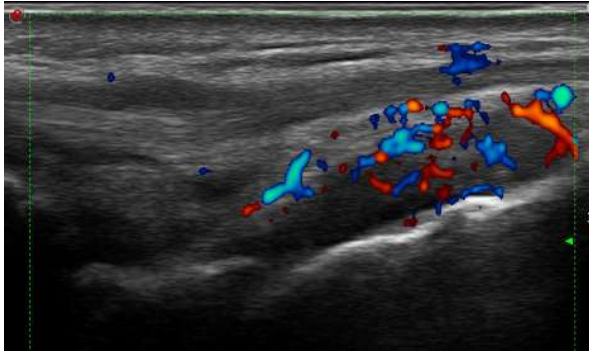
Im **PD** wurden die genannten Gelenkregionen hinsichtlich einer Synovitis oder Tenosynovitis/Paratenonitis von palmar sowie von dorsal untersucht. Bei den Gelenken MTP2 und 5 wurde die plantare Untersuchung ausgespart (29, 35). Die Graduierung der Pathologien erfolgte ebenfalls semiquantitativ in Anlehnung an Szkudlarek et al. (14) in den Graden 0-3 (0 = kein intraartikulär nachweisbares Farbsignal, 1 = bis zu 3 einzelne Farbsignale intraartikulär oder 2 einzelne Punkte und ein konfluierendes Signal, 2 =  $\geq 3$  Farbsignale bzw. mehrere konfluierende Signale intraartikulär,  $< 50\%$  des intraartikulären Bereichs, 3 = mind. 50% des intraartikulären Bereichs mit Farbsignalen ausgefüllt) (35) (siehe **Abbildungen 4 und 5**).



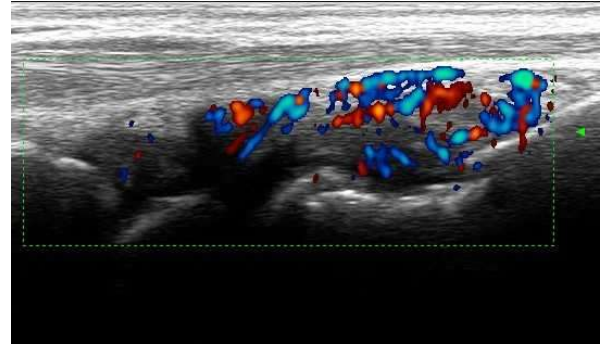
a) Handgelenk: Synovitis Grad 0 (dorsal)



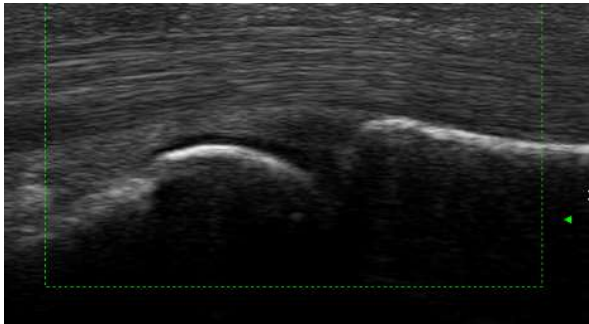
b) Handgelenk: Synovitis Grad 1 (dorsal)



c) Handgelenk: Synovitis Grad 2 (dorsal)



d) Handgelenk: Synovitis Grad 3 (dorsal)



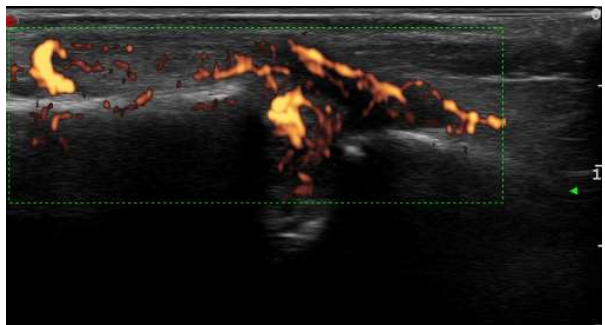
e) MCP3: Synovitis Grad 0 (palmar)



f) MCP2: Synovitis Grad 1 (dorsal)



g) MCP2: Synovitis Grad 2 (dorsal)

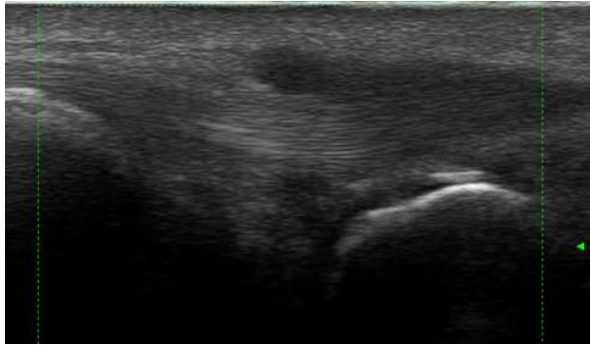


h) MCP2: Synovitis Grad 3 (dorsal)

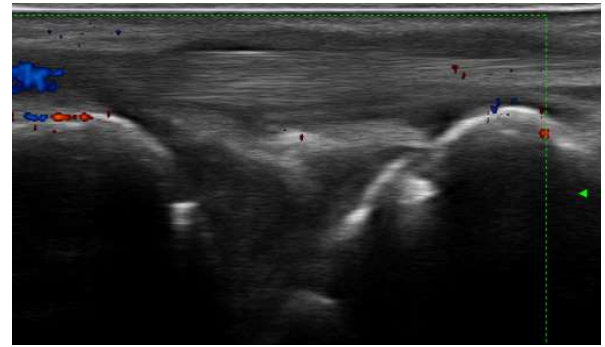
#### Abbildung 4: Beispielbilder Synovitis im Power Doppler (PD)

MCP = Metacarpophalangealgelenk, PIP = proximal Interphalangealgelenk; Ultraschall-Bilder mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Marina Backhaus und PD Dr. med. Sarah Ohrndorf

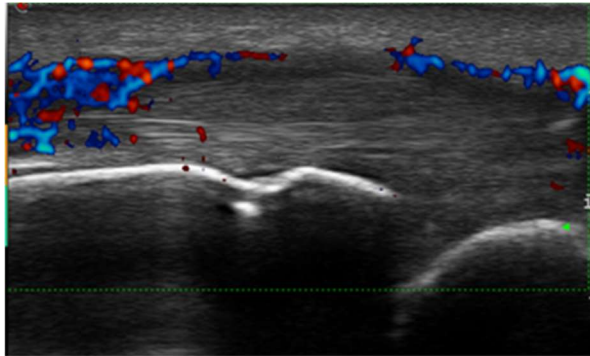
- Normalbefund des Handgelenks im PD (kein Farbsignal); Longitudinalschnitt dorsomedian
- Handgelenk mit Synovitis und einzelnen intraartikulären Farbsignalen entsprechend einer PD Aktivität Grad 1 (übrige Farbsignale entsprechen Artefakten bzw. Gefäßsignalen); Longitudinalschnitt dorsomedian
- Handgelenk mit Synovitis und mehreren konfluierenden Farbsignalen <50% des intraartikulären Bereichs ausfüllend entsprechend einer PD Aktivität Grad 2; Longitudinalschnitt dorsomedian
- Handgelenk mit Synovitis und vielen konfluierenden Farbsignalen >50% des intraartikulären Bereichs entsprechend einer PD Aktivität Grad 3 Longitudinalschnitt dorsomedian
- Normalbefund eines MCP3-Gelenks ohne Farbsignal im PD (Grad 0); Longitudinalschnitt von palmar
- MCP2 mit Synovitis, Erosion und einzelnen Farbsignalen entsprechend einer PD Aktivität Grad 1; Longitudinalschnitt von dorsal
- MCP2 mit Synovitis und konfluierenden Farbsignalen <50% der intraartikulären Fläche, entsprechend einer PD Aktivität Grad 2; Longitudinalschnitt von dorsal
- MCP2 mit Synovitis und konfluierenden Farbsignal >50% der intraartikulären Fläche entsprechend einer PD Aktivität Grad 3; Longitudinalschnitt von dorsal



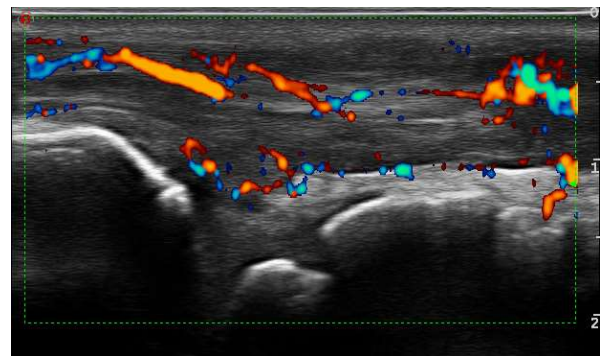
a) ECU: Tenosynovitis Grad 0



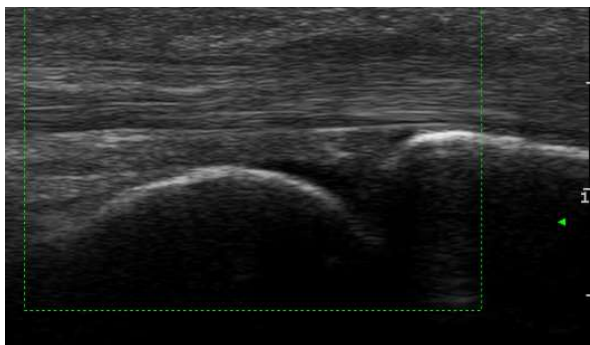
b) ECU: Tenosynovitis Grad 1



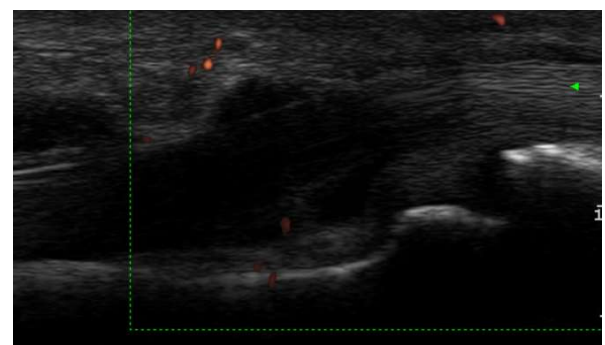
c) ECU: Tenosynovitis Grad 2



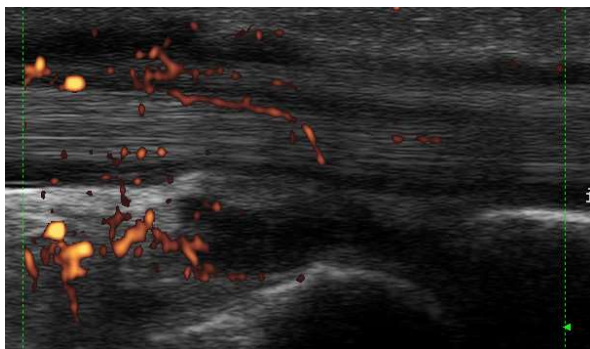
d) ECU: Tenosynovitis Grad 3



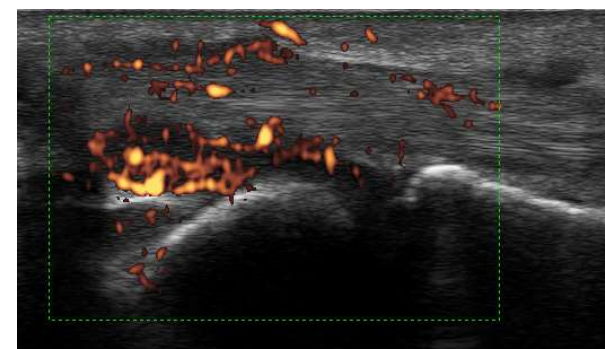
e) FT3: Tenosynovitis Grad 0



f) FT2: Tenosynovitis Grad 1



g) FT2: Tenosynovitis Grad 2



h) FT2: Tenosynovitis Grad 3

Abbildung 5: Beispielbilder Tenosynovitis/Paratenonitis im Power Doppler (PD)

ECU = Extensor carpi ulnaris Sehne (Strecksehnenfach VI), FT2 = Beugesehne auf MCP2 Ebene; FT3 = Beugesehne auf MCP3 Ebene; Ultraschall-Bilder mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Marina Backhaus



- a) *Normalbefund der ECU-Sehne ohne Farbsignal (PD Aktivität Grad 0); Longitudinalschnitt von ulnar*
- b) *ECU-Sehne mit echoarmem Saum im Sinne einer Tenosynovitis und einzelnen Farbsignalen entsprechend einer PD Aktivität Grad 1; Longitudinalschnitt von ulnar*
- c) *ECU-Sehne mit echoarmem Saum im Sinne einer Tenosynovitis und konfluierenden Farbsignalen <50% der betreffenden Fläche entsprechend einer PD Aktivität Grad 2; Longitudinalschnitt von ulnar*
- d) *ECU-Sehne mit echoarmem Saum Farbsignalen im Sinne einer Tenosynovitis und konfluierenden Farbsignalen >50% der betreffenden Fläche entsprechend einer PD Aktivität Grad 3, Longitudinalschnitt von ulnar*
- e) *Normalbefund der FT3-Sehne ohne Farbsignale (PD Aktivität Grad 0), Longitudinalschnitt über dem MCP3 von palmar*
- f) *FT2-Sehne mit echoarmem Saum im Sinne einer Tenosynovitis und einzelnen Farbsignalen entsprechend einer PD Aktivität Grad 1; Longitudinalschnitt über dem MCP2 von palmar*
- g) *FT2-Sehne mit deutlichem echoarmem Saum im Sinne einer Tenosynovitis und konfluierenden Farbsignalen <50% der betreffenden Fläche entsprechend einer PD Aktivität Grad 2; Longitudinalschnitt über dem MCP2 von palmar*
- h) *FT2-Sehne mit deutlichem echoarmem Saum im Sinne einer Tenosynovitis und konfluierenden Farbsignalen >50% der betreffenden Fläche entsprechend einer PD Aktivität Grad 3; Longitudinalschnitt über dem MCP2 von palmar*

Der US7-Summenscore setzt sich aus den nachfolgenden einzelnen Subscores zusammen: GS-Synovitis-Subscore [0-27], PD-Synovitis-Subscore [0-39], GS-Tenosynovitis/Paratenonitis-Subscore [0-7] und PD-Tenosynovitis/Paratenonitis-Subscore [0-21].

Da in Ultraschallstudien an gesunden Proband:innen durchaus eine Synovitis Grad 1 detektiert werden kann (38, 39), wurden nur folgende Graduierungen als pathologisch angesehen: Grad 2 und Grad 3 für eine Synovitis im GS und die Grade 1-3 für eine PD-Aktivität, sowie Grad 1 (vorhanden) für Tenosynovitis/Paratenonitis im GS und die Grade 1-3 für Tenosynovitis/Paratenonitis im PD (35).

Im Zeitraum zwischen der Durchführung der Datenakquise von 2006-2010 im Rahmen des ‚Sono Remission Plus‘ Projekts (32) bis zur Veröffentlichung unserer aktuellen Studie wurde ein neuer OMERACT-Score mit den Graden 0-3 für die Tenosynovitis im GS publiziert (40). Dieser konnte daher in unserer Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Zudem wurde der US7-Score in der Zwischenzeit weiterentwickelt, sodass er heute zusätzlich die Untersuchung der dorsalen Seite der MCP- und PIP-Gelenke im GS beinhaltet – zur Durchführung der Studie war diese Modifikation jedoch noch nicht implementiert. Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit einem Linearschallkopf von 10-18MHz unter Verwendung von Mittelklasse- bis High-End-Ultraschallgeräten mit folgenden Geräteeinstellungen durchgeführt (32, 35):

- Für GS: Frequenz > 10MHz, Gebrauch des GS ‚Gains‘ je nach Gelenkregion und Patient:in (im Mittel 50%)
- Für PD: Frequenz 9,1 MHz, PRF (pulse repetition frequency) 500-1000 Hz (je nach Einstellung des Gerätes), PD ‚Gains‘ abhängig von der Gelenkregion und Pati-

ent:in (im Mittel 50%), der ‚wall filter‘ war niedrig, zum Beispiel 3 und wurde während der gesamten Studie beibehalten. Der PD ‚Gain‘ durfte während der Untersuchung eines Gelenks nicht verändert werden.

Weiterhin mussten alle Patient:innen zu den Untersuchungszeitpunkten mit demselben Ultraschallgerät untersucht werden (32, 35).

### **2.3 Klinische Parameter und Labordaten**

Im Rahmen der Studie wurden der Gelenkstatus von 28 Gelenken (bilaterale (P)IP1-5, MCP1-5, Handgelenke, Ellenbogengelenke, Schultergelenke und Kniegelenke) bezüglich Druckschmerzhaftigkeit und tastbarer Schwellung sowie die Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität (PGA, patient's global assessment of disease activity) mittels visueller Analogskala (VAS, 0mm-100mm) erhoben und der DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) berechnet. Ebenfalls wurde das Patientenalter, Geschlecht, Größe, Gewicht und der Beginn typischer Symptome erfasst. Zur Baseline-Untersuchung wurde zusammen mit den Patient:innen die beschwerdeführende Hand und der beschwerdeführende Fuß festgelegt und zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten beibehalten (35). Laborchemisch erfolgte die Untersuchung des CRP (C-reaktives Protein, in mg/l), der BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit, mm/h), IgM-Rheumafaktor (IgM-RF, U/ml) und der ACPA (Autoantikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid, U/ml), wobei ACPA und IgM-RF nur an Baseline ermittelt wurden (35).

### **2.4 Frühe und etablierte Rheumatoide Arthritis**

Um den Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Performance des US7-Scores ermitteln zu können, erfolgte eine Unterteilung der Analysepopulation in 2 Subgruppen: Gruppe 1 mit früher RA (early RA, eRA) mit einer Krankheitsdauer von  $\leq 2$  Jahren sowie Gruppe 2 mit etablierter RA (established RA, estRA) mit einer Krankheitsdauer von  $>2$  Jahren (35).

### **2.5 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS, Version 25.0. Alle verwendeten statistischen Analysen entsprechen denen des veröffentlichten Papers (35).

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden die Häufigkeiten der dokumentierten Pathologien (Synovitis, Tenosynovitis/Paratenonitis) analysiert.

Die explorative statistische Analyse umfasste einerseits die Untersuchung der Unterschiede zwischen der palmaren und der dorsalen Seite der Fingergelenke MCP2,3 und PIP2,3 sowie des Handgelenks zu allen Zeitpunkten (Baseline, 3 Monate und 6 Monate) sowie der Unterschiede zwischen den Beuge- und Strecksehnen, jeweils mittels Chi-Quadrat Test. Weiterhin wurde das Therapieansprechen der einzelnen Gelenkregionen/Sehnen im Verlauf von 6 Monaten ermittelt. Dazu wurden die Graduierungen im Verlauf der Studie (also zwischen den Zeitpunkten Baseline, 3 und 6 Monate) mittels Friedman-Test und post-hoc mittels Dunn-Test verglichen. Bei einer auffälligen Veränderung über die Zeit (P-Wert des Friedman-Tests  $< 0,05$ ) wurde für die post-hoc Tests die Bonferroni Korrektur für multiples Testen angewandt.

Für dichotome Parameter wurden diese Vergleiche im Verlauf mittels Cochran-Q Test und McNemar Test als post-hoc Test durchgeführt. Alle P-Werte  $< 0,05$  der explorativen Analyse wurden als auffällig definiert.

Auf dieser Grundlage wurden nachfolgend verschiedene mögliche Kombinationen für einen reduzierten Score geprüft. Dabei erfolgte - separat für GS und PD - die Auswahl der Gelenkregionen/Sehnen für die einzelnen Kombinationen auf Basis der zuvor ermittelten, am häufigsten pathologischen und therapiesensitiven Gelenkregionen/Sehnen. Für diese Kombinationen wurde der Standardized Response Mean (SRM) berechnet, um das Therapieansprechen für mögliche reduzierte Scores zu ermitteln. Der Standardized Response Mean mit 95% Konfidenzintervall wurde durch Bootstrapping mit 5000 Wiederholungen für die Untersuchungszeitpunkte nach 3 und 6 Monaten analysiert.

Als Vergleich zum Therapieansprechen der reduzierten Scores wurde zusätzlich der SRM für den DAS28 nach 3 und 6 Monaten berechnet.

Analog zu den Schwellenwerten für die Effektgrößen nach Cohen wurden zur Interpretation des SRMs folgende Werte verwendet: ein Wert von 0,20 entsprach einem geringen, 0,50 einem moderaten und 0,80 einem starken Ansprechen (41).

Darüber hinaus wurde – wiederum für GS und PD separat – eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den Anteil des erhaltenen Informationsgehalts am ursprünglichen US7-Score, den die reduzierten Scores liefern, zu ermitteln.

Hierfür wurde jeweils eine univariate lineare Regressionsanalyse mit dem gesamten Gelenke-/Sehnen Score als abhängige Variable und den reduzierten Scores als unabhängige Variablen durchgeführt.

Das bei dieser Analyse resultierende korrigierte  $R^2$  spiegelt dabei den Anteil der Information aus dem ursprünglichen GS/PD Score wider, der durch die ausgewählten Kombinationen der reduzierten Scores erhalten wird. Das heißt, je näher der Wert des korrigierten  $R^2$  an 1 ist, desto höher liegt der Informationsgehalt, den ein reduzierter Score liefert.

Als Teilanalyse erfolgten zusätzlich die genannten Berechnungen für die Gruppen der frühen und etablierten RA getrennt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Analyse

In die Analysen konnten insgesamt 435 Patient:innen eingeschlossen werden, davon war mit 80,2% der Großteil der Patient:innen weiblich (35). Das mittlere (Standardabweichung SD) Alter der Patient:innen betrug 56,6 (SD 13,1) Jahre, die mittlere Krankheitsdauer 8,2 (9,1) Jahre, der mittlere BMI 26,5 kg/m<sup>2</sup> (5,1) und der mittlere DAS28 betrug 4,7 (1,4). Die mittlere Blutsenkungsgeschwindigkeit lag bei 28,9 (20,7) mm/h, 69% der Patient:innen hatten einen positiven IgM-Rheumafaktor und 66% positive ACPAs. Von den eingeschlossenen Patient:innen hatten 138 (32%) eine frühe RA mit einer Krankheitsdauer von ≤ 2 Jahren (35). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich bezüglich des Geschlechts (mehr weibliche Patient:innen in der Gruppe der etablierten RA) und bezüglich des positiven Rheumafaktors (häufiger in der Gruppe der etablierten RA) (siehe **Tabelle 2**).

**Tabelle 2: Patientencharakteristika zur Baseline-Untersuchung**

Parameter	Alle (n = 435)	Frühe RA (n = 138)	Etablierte RA (n = 297)	P-Wert
Alter [Jahre] #	56,5 ± 13,1* (19 – 83)	55,5 ± 12,9* (19 – 83)	57,0 ± 13,3* (19 – 83)	0,209 <sup>c</sup>
Geschlecht (weiblich) [%]	80,2 %* (349)	72,5%* (100)	83,8%* (249)	0,009 <sup>a</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] #	26,5 ± 5,1** (16 – 52)	26,5 ± 4,9** (17 – 45)	26,5 ± 5,2* (16 – 52)	0,825 <sup>c</sup>
Krankheitsdauer [Jahre] #	8,2 ± 9,1* (0 – 58,3)	0,9 ± 0,6* (0 – 2)	11,6 ± 9,2* (2,1 – 58,3)	
DAS28 #	4,70 ± 1,39** (1 – 8)	4,75 ± 1,39** (2 – 8)	4,67 ± 1,40** (1 – 8)	0,473 <sup>c</sup>
BSG [mm/h] #	28,9 ± 20,7* (1 – 115)	30,2 ± 22,0* (2 – 88)	28,3 ± 20,1** (1 – 115)	0,575 <sup>c</sup>
CRP [mg/l] #	16,2 ± 22,1*** (0 – 162)	20,4 ± 29,4 (0 – 162) ***	14,2 ± 17,4 (0 – 120) ***	0,249 <sup>c</sup>
RF (positiv) [%]	69,2%* (301)	58,7%* (81)	74,1%* (220)	0,004 <sup>a</sup>
ACPA (positiv) [%]	66,0%** (287)	64,5%* (89)	66,7% ** (198)	0,395 <sup>a</sup>

Baseline Charakteristika für die Gruppen frühe und etablierte RA: # Mittelwert ± Standardabweichung (Wertebereich); \* <1% fehlende Werte; \*\* <5% fehlende Werte, \*\*\*<15% fehlende Werte; <sup>c</sup> Mann-Whitney-U Test; <sup>a</sup> Chi-Quadrat Test; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints, RF = IgM Rheumafaktor, ACPA = Autoantikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid; modifiziert nach Podewski et al. (35)

### 3.2 Deskriptive Analyse (Häufigkeit der pathologischen Gelenkregionen/Sehnen)

MCP2 palmar und die dorsale Region des Handgelenks waren zur Baseline-Untersuchung am häufigsten von einer Synovitis betroffen, sowohl im GS (35% und 45%) als auch im PD (28% und 43%). Am seltensten zeigten PIP2 und PIP3 pathologische Befunde, sowohl im GS (10% und 15%), als auch im PD (PIP2 dorsal 6%, palmar 11%; PIP3 dorsal 6%, palmar 9%). Eine Tenosynovitis konnte zur Baseline-Untersuchung am häufigsten im Bereich der EDC/ECU Sehnen im GS (30%/25%) sowie im PD (11%/11%) detektiert werden (35) (siehe **Tabelle 3**).

**Tabelle 3: Pathologische Gelenkregionen/Sehnen zur Baseline-Untersuchung mit Vergleich der dorsalen vs. palmaren Seite**

	Synovitis im GS (Score $\geq 2$ )	
Gelenkregion	Alle (n = 435)	P-Wert (Vergleich der Gelenkseiten)
Handgelenk dorsal	<b>44,8% (195)</b>	<0,001 <sup>a</sup> (dorsal > palmar, dorsal > ulnar)
Handgelenk palmar	30,1% (131)	
Handgelenk ulnar	34,5% (150)	
MCP2 palmar	<b>34,5% (150)</b>	-
MCP3 palmar	23,4% (102)	-
PIP2 palmar	10,1% (44)	-
PIP3 palmar	14,9% (65)	-
MTP2 dorsal	25,1% (109)	-
MTP5 dorsal	17,0% (74)	-
	Synovitis im PD (Score $\geq 1$ )	
Handgelenk dorsal	<b>43,0% (187)</b>	<0,001 <sup>a</sup> (dorsal > palmar, dorsal > ulnar)
Handgelenk palmar	26,9% (117)	
Handgelenk ulnar	30,1% (131)	
MCP2 dorsal	<b>18,4% (80)</b>	<0,001 <sup>a</sup> (palmar > dorsal)
MCP2 palmar	<b>27,8% (121)</b>	
MCP3 dorsal	13,3% (58)	<0,001 <sup>a</sup> (palmar > dorsal)
MCP3 palmar	18,6% (81)	
PIP2 dorsal	6,0% (26)	<0,001 <sup>a</sup>

PIP2 palmar	10,8% (47)	(palmar > dorsal)
PIP3 dorsal	6,2% (27)	<0,001 <sup>a</sup> (palmar > dorsal)
PIP3 palmar	9,4% (41)	
MTP2 dorsal	13,8% (60)	-
MTP5 dorsal	11,0% (48)	-
<b>Tenosynovitis/Paratenonitis im GS (Score = 1)</b>		
	<b>Alle (n = 435)</b>	<b>P-Wert (Vergleich der Gelenkseiten)</b>
EDC	<b>30,1% (131)</b>	<0,001 <sup>a</sup> (EDC > FDS/P, EDC > ECU)
FDS/P	20,9% (91)	
ECU	<b>24,8% (108)</b>	
ET2	12,6% (55)	<0,001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT2	18,4% (80)	
ET3	10,8% (47)	<0,001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT3	14,7% (64)	
<b>Tenosynovitis/Paratenonitis im PD (Score ≥ 1)</b>		
EDC	<b>11,0% (48)</b>	<0,001 <sup>a</sup> (EDC > FDS/P, EDC > ECU)
FDS/P	7,8% (34)	
ECU	<b>10,6% (46)</b>	
ET2	3,9% (17)	<0,001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT2	4,8% (21)	
ET3	3,2% (14)	<0,001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT3	4,4% (19)	

<sup>a</sup> = Chi-Quadrat Test, MCP = Metacarpophalangealgelenk, PIP = proximales Interphalangealgelenk, MTP = Metatarsophalangealgelenk, FT/ET2 = Beuge-/Strecksehne auf MCP- Ebene, FT/ET3 = Beuge-/Strecksehne auf MCP3 Ebene, FDS/P = Flexor digitorum superficialis/profundus Sehne, EDC = Extensor digitorum communis Sehne (Strecksehnenfach IV), ECU = Extensor carpi ulnaris Sehne (Strecksehnenfach VI), in fett: Gelenkregion/Sehnen des reduzierten US7-Scores; modifiziert nach Podewski et al., 2022 (35)

### 3.3 Unterschiede zwischen der dorsalen vs. palmaren Gelenkseite

Die dorsale Seite des Handgelenks war zur Baseline-Untersuchung häufiger pathologisch als die palmare Seite des Handgelenks (GS dorsal: 45%, palmar: 28%,  $p < 0,001$ ; PD dorsal 43%, palmar: 27%,  $p < 0,001$ ).

Bezüglich der Fingergelenke zeigten sich jeweils die palmare Seite häufiger von einer Synovitis betroffen als die dorsale Seite (zum Beispiel für MCP2 dorsal 18%, palmar 28%,  $p < 0,001$  in PD). Darüber hinaus waren die Strecksehnen des Handgelenks häufiger pathologisch als die Beugesehnen des Handgelenks ( $p < 0,001$ ). Die Beugesehnen der Finger waren häufiger pathologisch als die Strecksehnen der Finger ( $p < 0,001$ ) (**Tabelle 3**) (Vgl. 35). Zu den Visitenzeitpunkten 3 und 6 Monate zeigten sich äquivalente Ergebnisse.

### 3.4 Therapieansprechen

Für alle untersuchten Gelenkregionen (Synovitis) konnte ein Therapieansprechen nach 6 Monaten (T0-T2) verzeichnet werden (**Tabelle 4**). In einigen Regionen konnte jedoch auch schon nach 3 Monaten (T0-T1) eine signifikante Verbesserung registriert werden: im Bereich des Handgelenks sprachen die palmare, dorsale und ulnare Seite im GS sowie die dorsale und ulnare Seite auch im PD nach 3 Monaten an. Darüber hinaus zeigten die palmaren Seiten von MCP2, MCP3 und PIP3 sowie die dorsale Seite von MTP5 im GS ein Therapieansprechen nach 3 Monaten.

Bezüglich der untersuchten Sehnen (Tenosynovitis / Paratenonitis) konnte ein Therapieansprechen bereits zum Visitenzeitpunkt von 3 Monaten (T0-T1) im GS, jedoch nicht im PD verzeichnet werden. Nach 6 Monaten zeigten alle Sehnen außer der Beugesehne auf Höhe MCP2 im PD ( $p = 0,390$ ) gebesserte Befunde (vergleiche (35)) (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4: Therapieansprechen nach 3 und 6 Monaten**

Gelenk	Region	Mode	n	P-Wert		
				Baseline bis 3 Monate (T0-T1) <sup>b</sup>	3 bis 6 Monate (T1-T2) <sup>b</sup>	Baseline bis 6 Monate (T0-T2) <sup>a</sup>
<b>Synovitis</b>						
Handgelenk	dorsal	GS	401	<0,001	1,000	<0,001
	palmar	GS	398	0,022	0,770	<0,001
	ulnar	GS	393	<0,001	1,000	<0,001



	dorsal	PD	354	0,002	1,000	<0,001
	palmar	PD	348	0,146	1,000	<0,001
	ulnar	PD	343	0,010	1,000	<0,001
<b>MCP2</b>	palmar	GS	401	0,008	0,574	<0,001
	dorsal	PD	286	0,121	1,000	<0,001
	palmar	PD	349	0,093	0,635	<0,001
<b>MCP3</b>	palmar	GS	397	0,004	1,000	<0,001
	dorsal	PD	283	0,424	1,000	<0,001
	palmar	PD	343	0,326	0,991	<0,001
<b>PIP2</b>	palmar	GS	399	0,058	1,000	<0,001
	dorsal	PD	250	0,943	1,000	<0,001
	palmar	PD	325	0,364	1,000	<0,001
<b>PIP3</b>	palmar	GS	397	0,030	1,000	<0,001
	dorsal	PD	253	0,799	1,000	<0,001
	palmar	PD	324	1,000	1,000	0,002
<b>MTP2</b>	dorsal	GS	392	0,131	1,000	0,002
	dorsal	PD	303	0,313	1,000	<0,001
<b>MTP5</b>	dorsal	GS	390	0,033	1,000	<0,001
	dorsal	PD	296	0,565	1,000	<0,001
<b>Tenosynovitis/Paratenonitis</b>						
<b>Hand- gelenk</b>	EDC	GS	392	<0,001	1,000	<0,001
	EDC	PD	299	0,891	1,000	0,003
	FDS/P	GS	393	<0,001	1,000	<0,001
	FDS/P	PD	295	1,000	1,000	0,041
	ECU	GS	391	0,002	0,741	<0,001
	ECU	PD	295	0,853	1,000	0,001
<b>Auf MCP Ebene</b>	ET2	GS	393	<0,001	0,805	<0,001
	ET2	PD	259	1,000	1,000	<0,001
	ET3	GS	391	<0,001	1,000	<0,001
	ET3	PD	257	1,000	1,000	0,012
	FT2	GS	392	<0,001	0,333	<0,001
	FT2	PD	248	-	-	0,390
	FT3	GS	384	<0,001	0,715	<0,001

	FT3	PD	242	1,000	1,000	0,015
--	-----	----	-----	-------	-------	-------

Die P-Werte = Veränderung der Schweregrade über die Zeit an (zugrundeliegenden Daten in Podewski et al. (35) Tabellen 3.1 und 3.2 des Supplements)

<sup>a</sup>Friedman Test, <sup>b</sup>Dunn Test als post-hoc Test, <sup>c</sup>Cochrane-Q Test (GS) und Friedman Test (PD) resp.; <sup>d</sup>McNemar Test (GS) und Dunn Test (PD) als post-hoc Tests resp.; GS = greyscale, PD = Power Doppler

MCP = metacarpophalangeal, PIP = proximal interphalangeal, MTP = metatarsophalangeal, FT/ET2 = Flexoren-/Extensorensehne auf MCP2 Ebene, FT/ET3 = Flexoren-/Extensorensehne auf MCP3 Ebene, FDS/P = Flexor digitorum superficialis/profundus Sehne, EDC = Extensor digitorum communis Sehne (Extensor compartment IV), ECU = Extensor carpi ulnaris Sehne (extensor compartment VI); modifiziert nach Podewski et al., 2022 (35)

Auf der Grundlage der bisher beschriebenen Ergebnisse der deskriptiven Analyse, des Vergleichs der Gelenkseiten und der Bestimmung des Therapieansprechens, sowie auf Grundlage von Expertenmeinungen, wurden mögliche Kombinationen von reduzierten (US7) Scores zusammengestellt. Dabei wurden die Gelenkregionen und Sehnen ausgewählt, die am häufigsten pathologisch waren und ein Therapieansprechen zeigten (siehe Kombinationen GS 1-5 und PD 1-9 in **Tabelle 5**). Beispielsweise enthielten alle Kombinationen das dorsale Handgelenk und das palmare MCP2 Gelenk, da diese am häufigsten von einer Synovitis betroffen waren und gut auf die Therapie ansprachen (Vgl. (35)).

**Tabelle 5: Mögliche reduzierte Ultraschallscore-Kombinationen**

Mode	Kombination	Enthaltene Gelenkregionen/Sehnen
GS	GS1	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar
	<b>GS2</b>	<b>Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, EDC, ECU</b>
	GS3	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar
	GS4	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar, EDC, ECU
	GS5	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar, EDC, ECU, FT2, FT3
PD	PD1	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar
	PD2	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, EDC, ECU
	PD3	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, dorsal MCP2
	PD4	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar
	PD5	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar, EDC, ECU
	PD6	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar, MCP2 dorsal, MCP3 dorsal
	PD7	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar, MCP2 dorsal, MCP3 dorsal, EDC, ECU
	PD8	Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP3 palmar, MCP2 dorsal, MCP3 dorsal, EDC, ECU, FT2, FT3
	<b>PD9</b>	<b>Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, MCP2 dorsal, EDC, ECU</b>

GS = Greyscale, PD = Power Doppler, MCP = Metacarpophalangealgelenk, PIP = proximales Interphalangealgelenk, MTP = Metatarsophalangealgelenk, FT/ET2 = Beuge-/Strecksehne auf MCP2 Ebene, FT/ET3 = Beuge-/Strecksehne auf MCP3 Ebene, FDS/P = Flexor digitorum superficialis/profundus Sehne, EDC = Extensor digitorum communis Sehne (Strecksehnenfach IV), ECU = Extensor carpi ulnaris Sehne (Strecksehnenfach VI). Die Kombinationen in fetter Schrift sind Teil des reduzierten (US7) Scores; modifiziert nach Podewski et al., 2022 (35)

Von den in Tabelle 4 angegebenen möglichen Kombinationen zeigte die Kombination GS2 (Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, EDC und ECU-Sehnen) ein moderates Therapieansprechen nach 3 und 6 Monaten mit einem SRM von 0,40 bzw. 0,44 bei Erhalt von 69% des Informationsgehalts des gesamten US7-Scores (siehe **Abbildung 6** und **Tabelle 6**). Die Kombination PD9, die das dorsale Handgelenk, das palmare und dorsale MCP2-Gelenk sowie die EDC und ECU-Sehnen umfasste, zeigte ein geringes bis moderates Therapieansprechen nach Cohen (41) mit einem SRM von 0,433 und erhielt im PD 79% des Informationsgehalts des gesamten US7-Scores (siehe **Tabelle 6**). Zum Vergleich erfolgte zudem die Berechnung des SRMs für den DAS28 nach 3 und 6 Monaten. Es ergab sich ein SRM von 0,728 nach 3 Monaten und 0,731 nach 6 Monaten (entsprechend einem guten Ansprechen) (Vgl. (35)).

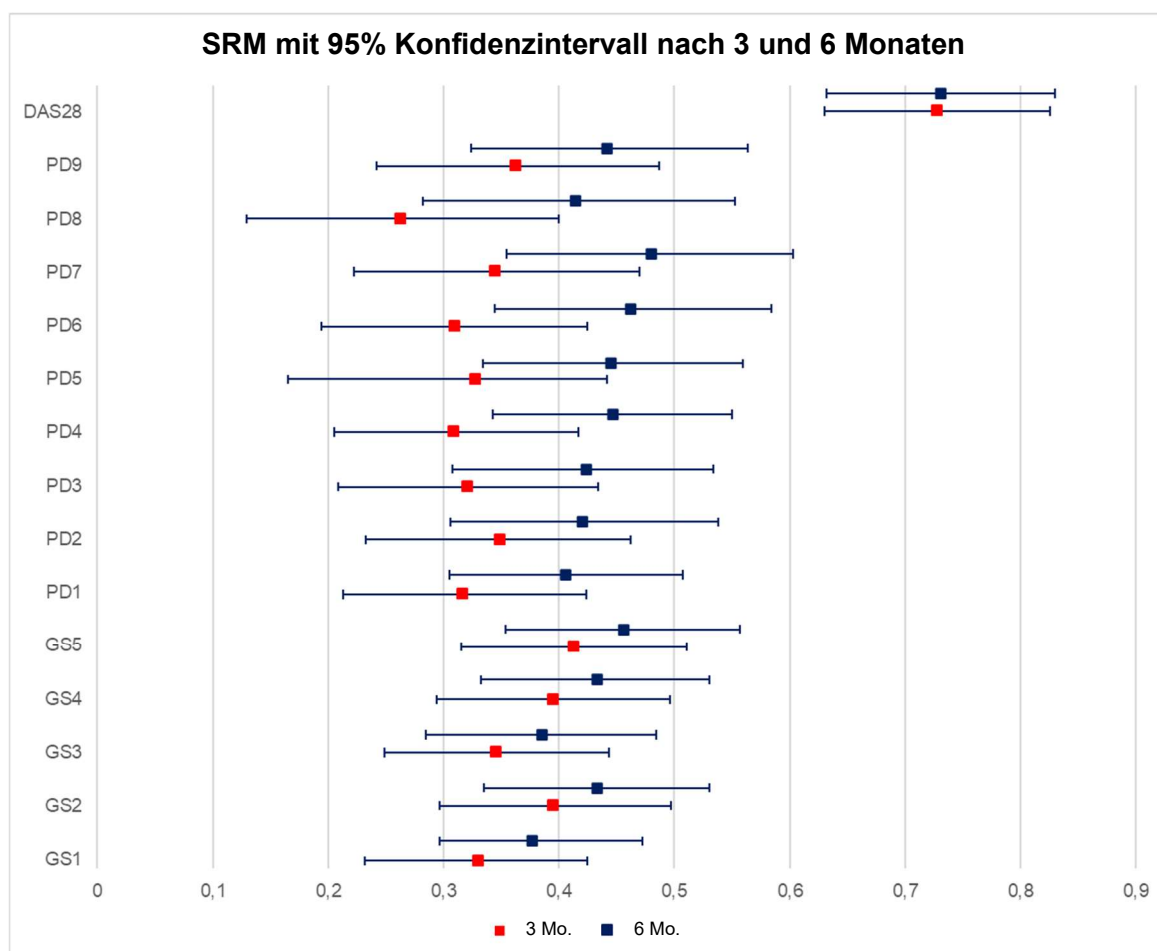


Abbildung 6: Standardized Response Mean (SRM) mit 95% Konfidenzintervall für reduzierte Ultraschall-Score Kombinationen sowie für den DAS28 nach 3 und 6 Monaten

GS = Greyscale, PD = Power Doppler, Kombinationen: siehe Tabelle 5; modifiziert nach Podewski et al., 2022 (35)

**Tabelle 6: Erhaltener Informationsgehalt der reduzierten Ultraschallscore-Kombinationen**

Modus	Kombination	Alle		Frühe RA		Etablierte RA	
		n	Korrigiertes R <sup>2</sup>	n	Korrigiertes R <sup>2</sup>	n	Korrigiertes R <sup>2</sup>
<b>GS</b>	GS1	420	0,596	131	0,576	289	0,604
	<b>GS2</b>	<b>410</b>	<b>0,686</b>	<b>128</b>	<b>0,701</b>	<b>282</b>	<b>0,686</b>
	GS3	420	0,627	131	0,628	289	0,628
	GS4	410	0,712	128	0,739	282	0,704
	GS5	399	0,748	127	0,775	272	0,736
<b>PD</b>	PD1	375	0,588	116	0,682	259	0,570
	PD2	331	0,732	99	0,784	232	0,712
	PD3	316	0,652	99	0,824	217	0,646
	PD4	373	0,653	116	0,721	257	0,618
	PD5	330	0,750	99	0,818	231	0,722
	PD6	313	0,711	97	0,872	216	0,665
	PD7	293	0,837	89	0,932	204	0,771
	PD8	256	0,868	70	0,950	186	0,813
	<b>PD9</b>	<b>295</b>	<b>0,785</b>	<b>91</b>	<b>0,856</b>	<b>204</b>	<b>0,735</b>
<b>GS/PD</b>	<b>GS2 + PD9</b>	<b>290</b>	<b>0,756</b>	<b>89</b>	<b>0,855</b>	<b>201</b>	<b>0,727</b>

Das korrigierte R<sup>2</sup> lieferte den Informationsanteil am gesamten US7-Score (GS/PD), der von den ausgewählten Kombinationen erhalten wurde. Kombinationen: siehe Tabelle 5; Kombinationen in fetter Schrift wurden für den reduzierten Score gewählt; GS = Greyscale, PD = Power Doppler; modifiziert nach Podewski et al., 2022 (35)

Der reduzierte (US7) Score mit dem besten Therapieansprechen und dem höchsten Informationsgehalt bei möglichst niedriger Anzahl an Gelenkregionen/Sehnen beinhaltet folgende Gelenkregionen/Sehnen: **das dorsale Handgelenk, MCP2 palmar, EDC- und ECU-Sehnen im GS, sowie das dorsale Handgelenk, MCP2 palmar und dorsal und die EDC- und ECU-Sehnen im PD (Abbildung 7)**. Diese Kombination zeigte ein Therapieansprechen mit einem SRM von 0,433 und erhielt 76% des Informationsgehalts des ursprünglichen (d.h.) US7-Scores bei deutlicher reduzierter Anzahl an zu untersuchenden Gelenken bzw. Sehnen (n=4) im Vergleich zum gesamten US7-Score (n=14) (Vgl. (35)).

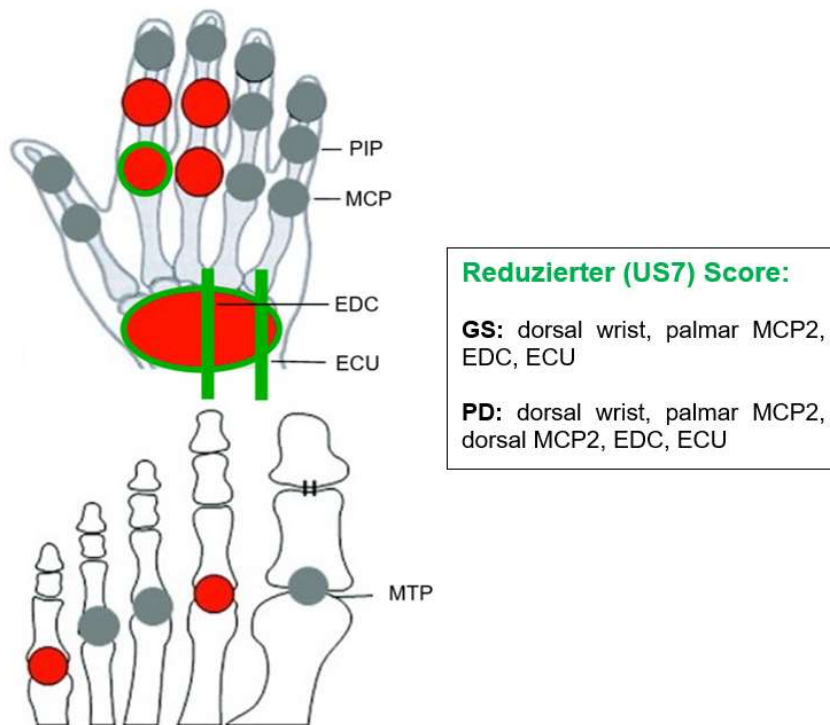


Abbildung 7: Reduzierter (US7) Score

in rot: ursprünglicher US7-Score; in grün: reduzierter (US7) Score; MCP = metacarpophalangeal, PIP = proximal interphalangeal, MTP = metatarsophalangeal, EDC = extensor digitorum communis tendon (extensor compartment IV), ECU = extensor carpi ulnaris tendon (extensor compartment VI); Abbildung modifiziert nach Backhaus et al., 2009 (29) und Podewski et al., 2022 (35)

### 3.5 Vergleich der frühen und etablierten RA

Als Subanalyse der Arbeit sollte die Frage untersucht werden, ob es Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins von Pathologien und dem Therapieansprechen der Gruppen der frühen und der etablierten RA gibt, und ob sich der US7-Score bzw. ein möglicher reduzierter (US7) Score für das Therapiemonitoring der frühen und etablierten RA eignet. Dafür erfolgten die zuvor für die gesamten Studienpopulation durchgeführten Untersuchungen auch separat für die frühe und etablierte RA (35). In der deskriptiven Analyse zeigten sich nur in einzelnen Gelenkebenen signifikante Unterschiede bezüglich pathologischer Gelenkregionen/Sehnen. Zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung waren das dorsale Handgelenk und PIP2 palmar (je PD) in der Gruppe der etablierten RA häufiger pathologisch (d.h. zeigten einen PD-Score von  $\geq 1$ ) als in der Gruppe der frühen RA (**Tabelle 7**).

**Tabelle 7: Pathologische Gelenkregionen zur Baseline-Untersuchung - Vergleich zwischen früher und etablierter RA**

<b>Synovitis in GS (Score &gt;=2)</b>				
<b>Gelenkregion</b>	<b>Alle (n = 435)</b>	<b>Frühe RA (n = 138)</b>	<b>Etablierte RA (n = 297)</b>	<b>P-Wert (Vergleich der Gruppen)</b>
Handgelenk dorsal	<b>44,8% (195)</b>	41,3% (57)	46,5% (138)	0,314a
Handgelenk palmar	30,1% (131)	31,2% (43)	29,6% (88)	0,746a
Handgelenk ulnar	34,5% (150)	31,2% (43)	36,0% (107)	0,320a
<b>MCP2 palmar</b>	<b>34,5% (150)</b>	32,6% (45)	35,4% (105)	0,575a
MCP3 palmar	23,4% (102)	21,7% (30)	24,2% (72)	0,566a
PIP2 palmar	10,1% (44)	8,7% (12)	10,8% (32)	0,503a
PIP3 palmar	14,9% (65)	15,2% (21)	14,8% (44)	0,913a
MTP2 dorsal	25,1% (109)	27,5% (38)	23,9% (71)	0,416a
MTP5 dorsal	17,0% (74)	16,7% (23)	17,2% (51)	0,896a
<b>Synovitis in PD (Score &gt;=1)</b>				
Handgelenk dorsal	<b>43,0% (187)</b>	35,5% (49)	46,5% (138)	0,032a
Handgelenk palmar	26,9% (117)	27,5% (38)	26,6% (79)	0,837a
Handgelenk ulnar	30,1% (131)	32,6% (45)	29,0% (86)	0,440a
<b>MCP2 dorsal</b>	<b>18,4% (80)</b>	15,2% (21)	19,9% (59)	0,224a
<b>MCP2 palmar</b>	<b>27,8% (121)</b>	26,8% (37)	28,3% (84)	0,750a
MCP3 dorsal	13,3% (58)	10,9% (15)	14,5% (43)	0,303a
MCP3 palmar	18,6% (81)	17,4% (24)	19,2% (57)	0,653a
PIP2 dorsal	6,0% (26)	3,6% (5)	7,1% (21)	0,195b
PIP2 palmar	10,8% (47)	6,5% (9)	12,8% (38)	0,050a
PIP3 dorsal	6,2% (27)	5,1% (7)	6,7% (20)	0,504a
PIP3 palmar	9,4% (41)	8,0% (11)	10,1% (30)	0,479a
MTP2 dorsal	13,8% (60)	10,9% (15)	15,2% (45)	0,228a
MTP5 dorsal	11,0% (48)	8,7% (12)	12,1% (36)	0,289a
<b>Tenosynovitis/Paratenonitis in GS (score = 1)</b>				
	<b>Alle (n = 435)</b>	<b>Frühe RA (n = 138)</b>	<b>Etablierte RA (n = 297)</b>	<b>P-Wert (Vergleich der Gruppen)</b>
<b>EDC</b>	<b>30,1% (131)</b>	35,5% (49)	27,6% (82)	0,095a
FDS/P	20,9% (91)	23,2% (32)	19,9% (59)	0,428a

<b>ECU</b>	<b>24,8% (108)</b>	25,4% (35)	24,6% (73)	0,860a
ET2	12,6% (55)	12,3% (17)	12,8% (38)	0,889a
FT2	18,4% (80)	21,0% (29)	17,2% (51)	0,336a
ET3	10,8% (47)	9,4% (13)	11,4% (34)	0,526a
FT3	14,7% (64)	18,1% (25)	13,1% (39)	0,172a
<b>Tenosynovitis/Paratenonitis in PD (score &gt;= 1)</b>				
<b>EDC</b>	<b>11,0% (48)</b>	11,6% (16)	10,8% (32)	0,800a
FDS/P	7,8% (34)	8,7% (12)	7,4% (22)	0,641a
<b>ECU</b>	<b>10,6% (46)</b>	13,0% (18)	9,4% (28)	0,254a
ET2	3,9% (17)	2,9% (4)	4,4% (13)	0,599b
FT2	4,8% (21)	2,9% (4)	5,7% (17)	0,238b
ET3	3,2% (14)	2,2% (3)	3,7% (11)	0,563b
FT3	4,4% (19)	2,9% (4)	5,1% (15)	0,450b

Pathologische Gelenkregionen bei der Baseline-Untersuchung inklusive Vergleich der Gruppen frühe versus etablierte RA

*a = Chi-Quadrat Test, b = exakter Fisher Test, GS = Greyscale, PD = Power Doppler, MCP = Metacarpophalangealgelenk, PIP = proximal Interphalangealgelenk, MTP = Metatarsophalangealgelenk, FT/ET2 = Beuge-/Strecksehne MCP2 Ebene, FT/ET3 = Beuge-/Strecksehne auf MCP3 Eben, FDS/P = Flexor digitorum superficialis/profundus Sehne, EDC = Extensor digitorum communis Sehne (Strecksehnenfach IV), ECU = Extensor carpi ulnaris Sehne (Strecksehnenfach VI), Gelenkregionen/Sehnen in fetter Schrift wurden in den reduzierten (US7) Score eingeschlossen; modifiziert nach Podewski et al., 2022 (35)*

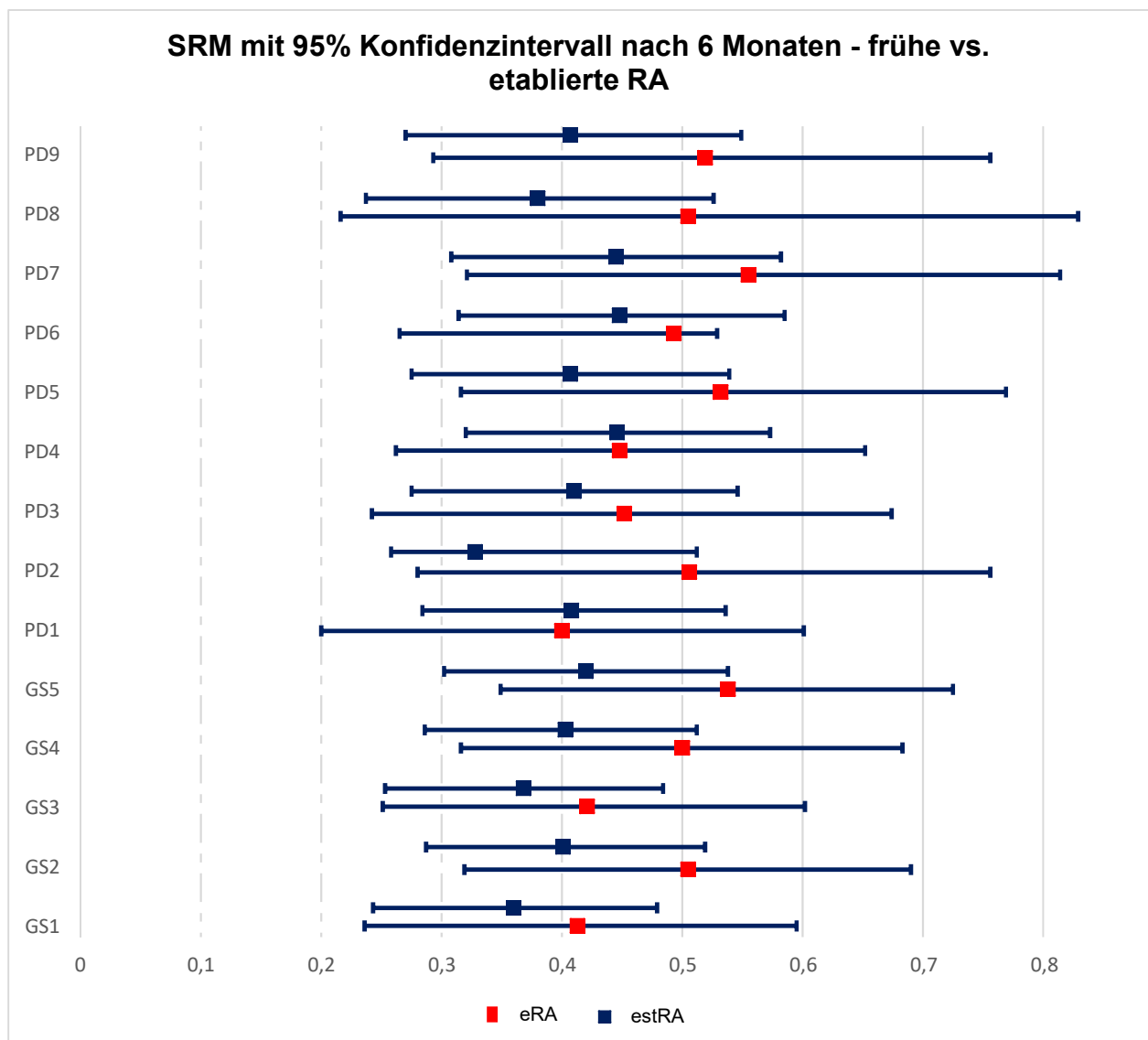
Nach 3 Monaten demonstrierten das palmare Handgelenk und MCP2 palmar (jeweils GS) ebenfalls in der Gruppe der etablierten RA häufiger pathologische Veränderungen ( $p = 0,016$  und  $p = 0,006$ , respektive) als in der Gruppe der frühen RA. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen traten im Verlauf der Studie nicht auf.

In beiden Gruppen sprachen so gut wie alle Gelenke und Sehnen auf die entsprechende Therapie an. Lediglich in einzelnen Gelenkregionen/Sehnen konnte ein schlechteres Therapieansprechen jeweils in der Gruppe der etablierten RA detektiert werden: das palmare Handgelenk von der Baseline-Untersuchung im Vergleich zur Untersuchungszeitpunkt 3 Monate (PD) ( $T0 - T1$ ,  $p = 0,050$ ), die EDC-Sehne des Handgelenks im selben Untersuchungszeitraum (GS;  $T0 - T1$ ,  $p = 0,038$ ) und die Beugesehne des Handgelenks von der Baseline-Untersuchung zur 3 Monats-Visite (GS,  $T0 - T1$ ,  $p = 0,008$ ).

Auch die formulierten möglichen reduzierten Score Kombinationen wurden bezüglich ihrer Veränderungssensitivität unter den Gruppen der frühen und etablierten RA mittels SRM verglichen. Hierbei zeigten die Kombinationen GS2 und PD9, die sich zuvor in der

gesamten Population als am besten geeignet erwiesen hatten, ein etwas besseres Ansprechen in der Gruppe der frühen RA nach 3 (SRM GS2: 0,55 vs. 0,32 and PD9: 0,44 vs. 0,33) sowie nach 6 Monaten (SRM GS2: 0,505 vs. 0,401 and PD9: 0,519 vs. 0,407) (siehe **Abbildung 8**).

Der erhaltene Informationsgehalt des reduzierten Scores (Kombination GS2 + PD9) am ursprünglichen US7-Score zeigte sich in etwa äquivalent (GS2: 70% für die eRA vs. 69% für die estRA und PD9 86% für die eRA vs. 73% für die estRA, Kombination GS2 + PD9: 86% für die eRA und 73% für die estRA) (**Tabelle 6**).



**Abbildung 8: Standardized Response Mean (SRM) mit 95% Konfidenzintervall nach 6 Monaten – frühe vs. etablierte RA**

eRA = early RA (frühe RA), estRA = established RA (etablierte RA), Score-Kombinationen siehe **Tabelle 5** modifiziert nach Podewski et al. (35)



## 4 Diskussion

Zielsetzung meiner Arbeit war es, einen auf Grundlage des US7-Scores optimierten Score abzuleiten, um so einen Beitrag zur Entwicklung eines sog. ‚composite score‘ zum Therapiemonitoring der RA zu leisten.

Dafür wurden zunächst diejenigen Gelenke und Sehnen identifiziert, die am häufigsten von einer Synovitis und Tenosynovitis bzw. Paratenonitis betroffen waren und gleichzeitig auf die eingeleitete Therapie gut angesprochen haben.

In der Studie wiesen das Handgelenk (insbesondere die dorsale Seite), das MCP2-Gelenk sowie die EDC- und ECU-Sehnen am häufigsten pathologische Veränderungen auf und waren gleichzeitig therapiesensitiv (35). Eine Kombination dieser Gelenke und Sehnen als (reduzierter) US7-Score (Handgelenk dorsal, MCP2 palmar, EDC- und ECU-Sehnen im GS und PD plus MCP2 dorsal im PD) zeigte ein Therapieansprechen mit einem SRM von 0,433, wobei 76% der Informationen des ursprünglichen US7-Scores beibehalten werden konnten (35).

Die reduzierte Anzahl an zu untersuchenden Gelenkregionen/Sehnen (n=4) resultiert in einer kürzeren Untersuchungszeit, was sowohl für die Nutzung des Scores in Studien als auch insbesondere in der klinisch-rheumatologischen Praxis vorteilhaft ist, da damit die Durchführbarkeit (‚feasibility‘) deutlich optimiert wird. Die Untersuchungszeit für den vorgestellten reduzierten (US7) Score beträgt etwa noch 3-5 Minuten.

Diese Erkenntnisse lassen sich durch Ergebnisse anderer reduzierter Ultraschall-Scores für die RA stützen. Der 6-Gelenke-Score von Perricone et al. (30), der 8-Gelenke-Score von Yoshimi et al. (42), der US10 Score von Luz et al. (43) sowie der 12-Gelenke-Score von Naredo et al. (44) schlossen alle, wie auch unser reduzierter (US7) Score, das Handgelenk sowie das MCP2-Gelenk ein, da sich diese Gelenke in den genannten Studien ebenfalls als am häufigsten pathologisch und therapiesensitiv zeigten. Daher können diese beiden Gelenke sowie (auf Basis der aktuellen Ergebnisse) die EDC- und ECU-Sehnen, als essenzielle Bestandteile eines ‚composite scores‘ angesehen werden.

Ein Unterschied zu dem ursprünglichen US7-Score ist der Ausschluss der Zehengrundgelenke MTP2 und MTP5, da diese im Vergleich zu den anderen untersuchten Gelenken deutlich weniger von einer Synovitis betroffen waren und ein geringeres Therapieansprechen - erst nach 6 Monaten - demonstrierten. Vorhergehende Studien haben zudem gezeigt, dass eine Synovitis in den MTP-Gelenken auch bei gesunden Proband:innen vorkommt (38, 39) und somit hier nicht spezifisch für die RA ist.

Ein weiterer Fokus meiner Arbeit lag auf der Detektion von Unterschieden der palmaren versus dorsalen Gelenkregionen. Bisher besteht noch kein Konsens darüber, welche Seite jeweils untersucht werden sollte, um zuverlässig Pathologien zu detektieren.

Der USRA9 Score von Aga et al. (45) untersucht, wie der US7-Score, das Handgelenk, das MCP2-Gelenk und die ECU-Sehne. Jedoch wird im USRA9 jeweils nur die dorsale Seite der Gelenke untersucht. Hierdurch könnten wichtige Informationen verloren gehen. In unserer Studie waren die *dorsale* Seite des Handgelenks und die *palmare* Seite der Fingergelenke häufiger von einer Synovitis betroffen als die entsprechende andere Seite. Die Arbeiten von Vlad et al. (46) und Scheel et al. (36) kamen zu ähnlichen Schlüssen: Es konnten ebenfalls häufiger pathologische Veränderungen der *palmaren* versus der *dorsalen* Seite der Fingergelenke dargestellt werden. Daher sollte die Untersuchung der *palmaren* Seite der Fingergelenke in einem ‚composite score‘ für die RA nicht außer Acht gelassen werden.

Leider kann zum direkten Vergleich der dorsalen und palmaren Untersuchung der Fingergelenke MCP2,3 und PIP2,3 anhand der vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung die MCP- und PIP-Gelenke, anders als das Handgelenk, nur von der palmaren Seite untersucht wurden (32, 35).

Im weiteren Verlauf erfolgten Anpassungen des US7-Scores, sodass die MCP2,3 und PIP2,3 Gelenke im aktuellen US7 Score von beiden Seiten untersucht werden. Hier wären weitere diesbezügliche Untersuchungen interessant.

Darüber hinaus wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die vorliegende Studie von 2006 bis 2010 (32) im US7-Score eine Definition für die Synovitis verwendet, die den Gelenkerguss und die synoviale Hypertrophie zusammen beurteilt. In der aktuellen Definition der Synovitis entsprechend der EULAR/OMERACT-Empfehlungen (27) ist der Gelenkerguss nicht mehr Bestandteil der Synovitis. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Definition ist aus unserer Sicht jedoch nicht minder aussagekräftig, sondern stellt eine alternative Scoring-Methode dar.

Ein wichtiger Bestandteil der RA – die Erosionen – konnte in der aktuellen Studie aufgrund unzureichender Daten und somit eingeschränkter Validität leider nicht beurteilt werden. Erosionen sind jedoch ein wichtiger Parameter für die Einschätzung des Schweregrades bzw. des Krankheitsstadiums der RA und spielen auch bei der Wahl der Therapie eine Rolle - eine früh erosiv verlaufende Erkrankung erfordert eine entsprechende

frühe und effiziente Therapie. Dies sollte bei der weiteren Entwicklung eines ‚composite scores‘ Berücksichtigung finden.

Bezüglich der Begriffe der Tenosynovitis und Paratenonitis haben sich in der Publikation von Dakkak et al. (2022) erst kürzlich neue Erkenntnisse ergeben (47). Bisher ging man davon aus, dass Strecksehnen auf MCP-Ebene keine Sehnenscheiden aufweisen. Es erfolgte dementsprechend nach Grassi et al. die Begriffsdefinition der Paratenonitis als echoarmer Saum um Sehnen (ohne Sehnenscheide) – im Gegensatz zur Tenosynovitis als echoarmes Gewebe **innerhalb** der Sehnenscheide (palmar) (37). Dakkak et al. fanden in einer anatomischen und histologischen Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen einer Sehnenscheide im Bereich der Strecksehnen der Fingergelenke und werteten eine Tenosynovitis der Strecksehnen auf MCP-Ebene als Merkmal der frühen RA (47). In der vorliegenden Arbeit waren die Beugesehnen der Finger häufiger von einer Tenosynovitis betroffen als die Strecksehnen der Finger – signifikante Unterschiede je nach Krankheitsdauer bzw. das häufigere Vorkommen einer Tenosynovitis bei der frühen RA im Vergleich zur etablierten RA ließen sich aktuell nicht nachweisen. Weitere Untersuchungen hierzu wären von Interesse.

Auf Grundlage der bisher gewonnenen Erkenntnisse der vorliegenden Studie und der zuvor genannten Publikationen evaluierte ich in meiner Arbeit verschiedene reduzierte Score-Kombinationen, zusammengesetzt aus den am häufigsten betroffenen und gleichzeitig am besten auf eine Therapie ansprechenden Gelenke und Sehnen des US7-Scores. Die Kombination aus dem dorsalen Handgelenk, MCP2 sowie den EDC- und ECU-Sehnen zeigte sich mit einem SRM von 0,433 nach 6 Monaten therapiesensitiv und erhielt 76% der Informationen des ursprünglichen US7-Scores. Gleichzeitig konnte die Anzahl der zu untersuchenden Gelenke und Sehnen von je sieben auf je zwei reduziert werden und somit die Durchführbarkeit („feasibility“) des reduzierten im Vergleich zum ursprünglichen US7-Score verbessert werden. Als Vergleichswert wurde zudem der SRM des klinischen Messinstruments DAS28 berechnet, welches mit einem SRM von 0,7 ein besseres Ansprechen als der reduzierte (US7) Score zeigte. Der DAS28 wird jedoch mittels klinischer Untersuchung erhoben und durch die subjektive Einschätzung der Patient:innen (Angabe der Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke und VAS) beeinflusst. Die sonographische Untersuchung hingegen ermöglicht eine objektive Einschätzung der Inflammation, hat sich in Studien sensitiver als die alleinige klinische Untersuchung erwiesen (13) und ist eine valide Methode für Therapieentscheidungen und die Therapieüberwachung.

Unser reduzierter (US7) Score zeigte einen SRM von 0,433, was nach Cohen lediglich einem geringen bis moderatem Therapieansprechen entspricht (41) und auf die geringe Anzahl eingeschlossener Gelenke und Sehnen zurückzuführen sein könnte. Im Vergleich dazu demonstriert der USRA9 – ein reduzierter Score von Aga et al. (45) – ein besseres Therapieansprechen mit höheren SRMs - er inkludiert jedoch deutlich mehr Gelenke und Sehnen sowie die Untersuchung *beider* Hände und Füße (statt nur der beschwerdeführenden Seite), was die Untersuchungszeit deutlich verlängert und wiederum die Durchführbarkeit (,feasibility‘) des Scores mindert.

Ein optimaler ,composite score‘ sollte diese beiden Aspekte – eine gute Durchführbarkeit und ein gutes Therapieansprechen - vereinen.

Bezüglich der Frage, ob beide Hände/Füße oder nur der beschwerdeführende Fuß bzw. die beschwerdeführende Hand untersucht werden sollten, richtete sich bereits der initial entwickelte US7-Score (29) nach dem RAMRIS Score, der für die Quantifizierung von Inflammation und Gelenkschäden bei der RA mittels MRT eingesetzt wird (48). Hier konnten die gleichen Ergebnisse bezüglich der Einschätzung der Krankheitsaktivität erzielt werden, wenn statt beiden nur die klinisch beschwerdeführende Seite untersucht wurde. Daraus wurde geschlossen, dass die alleinige Untersuchung der beschwerdeführenden Seite eine bessere Durchführbarkeit ohne essenziellen Informationsverlust erzielen kann.

Als Subanalyse meiner Arbeit sollte untersucht werden, ob die Krankheitsdauer einen Einfluss auf die Performance des Scores hat, d.h. ob es Unterschiede bezüglich des Vorhandenseins von Pathologien und dem Therapieansprechen der Gruppen der frühen und der etablierten RA (Krankheitsdauer  $\leq 2$  Jahre bzw.  $> 2$  Jahre) gibt, und ob sich der US7-Score bzw. ein reduzierter (US7) Score für das Therapiemonitoring der frühen und etablierten RA eignet.

In der vorliegenden Arbeit konnten diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen der frühen und der etablierten RA in der Analyse der einzelnen Gelenke und Sehnen festgestellt werden. Der reduzierte (US7) Score zeigte jedoch ein leicht besseres Therapieansprechen in der Gruppe der frühen RA. Der erhaltene Informationsgehalt aus dem ursprünglichen US7-Score zum reduzierten (US7) Score war in beiden Gruppen ungefähr vergleichbar (35). Insgesamt bestehen also keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen, sodass der Score für das Therapiemonitoring sowohl der frühen als auch der etablierten RA eingesetzt werden kann.

## 5 Schlussfolgerungen

Bisher gibt es noch keinen auf internationaler bzw. EULAR/OMERACT-Expertenebene anerkannten kombinierten Gelenkscore (,composite score‘), der die Krankheitsaktivität der RA bei minimaler Anzahl zu untersuchender Gelenke/Sehnen ausreichend widerspiegelt und als einheitliches Messinstrument für Studien, aber auch im klinisch-rheumatologischen Alltag herangezogen werden kann. Mittels Re-Evaluation des US7-Scores konnten wir einen optimierten reduzierten (US7) Score ermitteln, der mit insgesamt zwei Gelenken (Handgelenk und MCP2) und zwei Sehnen (EDC und ECU) für die praktische Anwendung eine deutliche Zeitersparnis bedeutet. Die eingeschlossenen Gelenke und Sehnen wiesen am häufigsten pathologische Veränderungen auf und waren therapiesensitiv. Bezüglich des Vergleichs der Gelenkseiten konnten häufiger pathologische Veränderungen im Bereich des dorsalen Handgelenks und der palmaren Fingergelenke beobachtet werden; darüber hinaus zeigten sich die Strecksehnen des Handgelenks und die Beugesehnen der Fingergelenke häufiger von pathologischen Veränderungen betroffen. Diese Erkenntnisse sind für die weitere Entwicklung eines ,composite score‘ von Bedeutung.

Der neue reduzierte (US7) Score mit der Kombination aus Handgelenk, MCP2, EDC- und ECU Sehnen spiegelt die Krankheitsaktivität der RA im Verlauf wider, ist zeitsparend, erhält einen Großteil der Informationen des ursprünglichen US7-Scores und ist sowohl für die frühe RA als auch für die etablierte RA anwendbar. Die eingeschlossenen Gelenke und Sehnen sollten daher in einem ,composite score‘ als ein Minimum enthalten sein. Dieser reduzierter (US7) Score sollte somit als Ausgangspunkt für einen allgemein anerkannten ,composite score‘ zur Therapieüberwachung der RA verwendet werden.

## Literaturverzeichnis

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. Rheumatoide Arthritis. *Harrisons Innere Medizin* Band 3. 19. Auflage ed: ABW Wissenschaftsverlag; 2016. p. 2626-38.
2. Zink A, Minden K, List S. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Themenheft. In: Robert-Koch-Institut, editor. 2010. p. 7-28.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
4. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007;80:1-7.
5. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, de Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Muller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poor G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruyssen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
6. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, Breedveld FX, Furst DE, Lipsky PE, Attract Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1020-30.
7. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
8. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Tempo Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063-74.
9. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie.* Georg Thieme Verlag; 2004.
10. Oestmann JW, Podewski AFS. *MEX Das mündliche Examen - Bildgebende Verfahren in der Medizin.* München: Elsevier; 2018.

11. Hau M, Schultz H, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Haerten R, Jenett M. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2303-8.
12. Ohrndorf S, Backhaus M. [Ultrasound examination in rheumatoid arthritis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(16):1223-6.
13. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, Forslind K, Grassi W, Haavardsholm EA, Haugeberg G, Jurik AG, Landewe RB, Naredo E, O'Connor PJ, Ostendorf B, Potocki K, Schmidt WA, Smolen JS, Sokolovic S, Watt I, Conaghan PG. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14.
14. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2103-12.
15. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, Bollow M, Hamm B, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):595-600.
16. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1232-45.
17. Schmidt WA, Schicke B, Ostendorf B, Scherer A, Krause A, Walther M. Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):91-6.
18. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U, Labs K, Loreck D, Zuhlsdorf S, Schink T, Fischer T, Hamm B, Bollow M. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3338-49.
19. Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O, Lahde S, Takalo R, Hakala M. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol.* 1998;37(11):1152-6.
20. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn GA, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG, Omeract Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-7.
21. Bruyn GA, Hanova P, Iagnocco A, d'Agostino MA, Moller I, Terslev L, Backhaus M, Balint PV, Filippucci E, Baudoin P, van Vugt R, Pineda C, Wakefield R, Garrido J, Pecha O, Naredo E, Omeract Ultrasound Task Force. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1929-34.
22. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Moller I, Balint PV, Filippucci E, Iagnocco A, Karim Z, Terslev L, Bong DA, Garrido J, Martinez-Hernandez D, Bruyn GA, Omeract

- Ultrasound Task Force. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1328-34.
23. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, Collado P, Filippou G, Schmidt WA, Jousse-Joulin S, Mandl P, Conaghan P, Wakefield RJ, Keen HI, Terslev L, D'Agostino MA, OMERACT Ultrasound Working Group. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *J Rheumatol.* 2019.
24. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(7):641-9.
25. Moller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, Filippucci E, Sconfienza LM, Terslev L, Damjanov N, Hammer HB, Sudol-Szopinska I, Grassi W, Balint P, Bruyn GAW, D'Agostino MA, Hollander D, Siddle HJ, Supp G, Schmidt WA, Iagnocco A, Koski J, Kane D, Fodor D, Bruns A, Mandl P, Kaeley GS, Micu M, Ho C, Vlad V, Chavez-Lopez M, Filippou G, Ceron CE, Nestorova R, Quintero M, Wakefield R, Carmona L, Naredo E. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2017.
26. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, Bruyn GAW, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Schmidt WA, Szkudlarek M, Conaghan PG, Filippucci E, D'Agostino MA. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017;3(1):e000427.
27. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, Filippucci E, Grassi W, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Kane D, Naredo E, Schmidt W, Szkudlarek M, Conaghan PG, Wakefield RJ. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017;3(1):e000428.
28. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson J, Carmona L, Laffon A. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):881-4.
29. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, Sattler H, Albrecht K, Kaufmann J, Becker K, Sorensen 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.
30. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, Iagnocco A. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):866-73.
31. Aga AB, Hammer HB, Olsen IC, Uhlig T, Kvien TK, van der Heijde D, Fremstad H, Madland TM, Lexberg AS, Haueland H, Rodevand E, Hoili C, Stray H, Bendvold AN, Soldal DM, Bakland G, Lie E, Haavardsholm EA. First step in the development of an ultrasound joint inflammation score for rheumatoid arthritis using a data-driven approach. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1444-51.
32. Backhaus TM, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Sattler H, Iking-Konert C, Burmester GR, Schmidt WA, Backhaus M. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1163-9.
33. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, Burmester GR, Walther M, Schmidt WA, Backhaus M. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score:



results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1238-43.

34. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Haeley LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger Jr TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Ronald LW, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.

35. Podewski AF, Glimm AM, Fischer I, Bruyn GAW, Hanova P, Hammer HB, Aga AB, Haavardsholm EA, Ramiro S, Burmester GR, Backhaus M, Ohrndorf S. The MCP2 and the wrist plus two extensor compartments are the most affected and responsive joints/tendons out of the US7 score in patients with rheumatoid arthritis-an observational study. *Arthritis Research & Therapy*. 2022;24(1):183.

36. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):733-43.

37. Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(1):55-60.

38. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1819-23.

39. Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y. Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):386-92.

40. Ammitzboll-Danielsen M, Ostergaard M, Naredo E, Terslev L. Validity and sensitivity to change of the semi-quantitative OMERACT ultrasound scoring system for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2156-66.

41. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. xxi, 567 p. p.

42. Yoshimi R, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Minegishi K, Hama M, Kirino Y, Asami Y, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. A novel 8-joint ultrasound score is useful in daily practice for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):379-85.

43. Luz KR, Pinheiro MM, Petterle GS, Dos Santos MF, Fernandes AR, Natour J, Furtado RN. A new musculoskeletal ultrasound scoring system (US10) of the hands and wrist joints for evaluation of early rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(5):421-31.

44. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, Rodriguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, Martinez O, Toyos FJ, Ruiz T, Ros I, Pujol M, Miquel X, Garcia L, Aznar JJ, Chamizo E, Paez M, Morales P, Rueda A, Tuneu R, Corominas H, de Augustin JJ, Moragues C, Minguez D, Willisich A, Gonzales-Cruz I, Aragon A, Iglesias G, Armas C, Pablo Valdazo J, Vargas C, Calvo-Alen J, Juab-Mas A, Salvador G, Puigdollers A, Galindez E, Garrido N, Salaberri J, Raya E, Salles M, Diaz C, Cuadra JL, Garrido J. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):515-22.

45. Aga AB, Berner Hammer H, Christoffer Olsen I, Uhlig T, Kvien TK, van der Heijde D, Fremstad H, Madland TM, Lexberg AS, Haukeland H, Rodevand E, Hoili C, Stray H, Noraas AL, Widding Hansen IJ, Bakland G, Lillegraven S, Lie E, Haavardsholm EA.

- Development of a feasible and responsive ultrasound inflammation score for rheumatoid arthritis through a data-driven approach. *RMD Open*. 2016;2(2):e000325.
46. Vlad V, Berghea F, Libianu S, Balanescu A, Bojinca V, Constantinescu C, Abobului M, Predeteanu D, Ionescu R. Ultrasound in rheumatoid arthritis: volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:124.
47. Dakkak YJ, van Dijk BT, Jansen FP, Wisse LJ, Reijnierse M, van der Helm-van Mil AHM, DeRuijter MC. Evidence for the presence of synovial sheaths surrounding the extensor tendons at the metacarpophalangeal joints: a microscopy study. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):154.
48. McQueen F, Lassere M, Edmonds J, Conaghan P, Peterfy C, Bird P, O'Connor P, Ejbjerg B, Klarlund M, Stewart N, Emery P, Shnier R, Genant H, Ostergaard M. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary of OMERACT 6 MR Imaging Module. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1387-92.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annika Franziska Sabine Podewski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Re-Evaluation und Optimierung des U7-Scores (7-Gelenke-Ultraschall-Scores) zum Therapiemonitoring der rheumatoiden Arthritis“ bzw. „Re-evaluation and optimization of the US7 score (7-joint-ultrasound-score) for therapy monitoring of the rheumatoid arthritis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Berlin, den 05.09.2023

Annika Franziska Sabine Podewski

## Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Annika Franziska Sabine Podewski hatte folgenden Anteil an der im Folgenden genannten Publikation:

Podewski AF, Glimm AM, Fischer I, Bruyn GAW, Hanova P, Hammer HB, Aga AB, Haavardsholm EA, Ramiro S, Burmester GR, Backhaus M, Ohrndorf S. The MCP2 and the wrist plus two extensor compartments are the most affected and responsive joints/tendons out of the US7 score in patients with rheumatoid arthritis – an observational study, *Arthritis Research & Therapy*, 2022

### Beitrag im Einzelnen:

Die Idee zu dieser Publikation entwickelte ich gemeinsam mit Frau PD Dr. med. Sarah Ohrndorf und Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus. Unter deren Betreuung hatte ich bereits eine Hausarbeit im Bereich der Bildgebung in der Rheumatologie in der „AG Ohrndorf – Imaging in der Rheumatologie“ geschrieben und wollte nachfolgend die Thematik der rheumatologischen Bildgebung weiter vertiefen. Ursprünglich galt Frau Prof. Dr. med. Backhaus als meine Erstbetreuerin - nach Erlangung ihrer Habilitation wechselte die Erstbetreuung von Prof. Dr. Backhaus zu Frau PD Dr. med. Ohrndorf. Das Hauptziel der Publikation war es, einen Gelenk-ultraschall-Score zum Therapiemonitoring bei der rheumatoiden Arthritis zu entwickeln, der im klinischen rheumatologischen Alltag aufgrund einer kurzen Untersuchungszeit Einzug findet und dabei gleichzeitig einen repräsentativen Überblick über die Krankheitsaktivität gibt. Anhand der Daten des „Sono Remission Plus“ Projektes zum 7-Gelenke Ultraschall-Score (US7-Score), welches deutschlandweit durchgeführt worden ist, wollten wir folgende Aspekte untersuchen: 1) Welche Gelenke und Sehnen des US7 Scores sind am häufigsten von einer Synovitis bzw. Tenosynovitis/Paratenonitis betroffen und zeigen ein gutes Therapieansprechen? 2) Welche Gelenkseite (dorsal vs. palmar) ist häufiger betroffen und sollte daher in einem Ultraschall-Score enthalten sein? 3) Hat die Krankheitsdauer einen Einfluss auf den Ultraschallscore bzw. gibt es Unterschiede in den Pathologien je nach Krankheitsdauer? 4) Aus den gewonnenen Erkenntnissen: welche Gelenke/Sehnen sollten in einem allgemein anerkannten 'composite score' enthalten sein?

Nach einer von mir durchgeführten ausführlichen Literaturrecherche zu bereits existierenden Ultraschall-Scores, entwickelten wir gemeinsam die zu erarbeitenden Fragestellungen und berieten uns bezüglich der genauen Einschlusskriterien und der zu untersuchenden Patientengruppen, da die gesamte Datentabelle ca. 1000 Patientendaten umfasste. Zum Konzept und Design der Arbeit trugen PD Dr. med. Sarah Ohrndorf, Prof. Dr. med. Backhaus, Dr. med. Anne-Marie Glimm und ich bei.

In Absprache mit unseren weiteren Co-Autoren (Bruyn GAW, Hanova P, Hammer HB, Aga AB, Haavardsholm EA, Ramiro S, Burmester GR) legten wir in einer Telefonkonferenz die Analyseziele unter Einbeziehung der Fragestellungen der Arbeit fest und berieten die dafür nötigen statistischen Tests.

Die statistischen Tests führte Frau Dr. Imma Fischer durch.

Nach erneuter ausführlicher Literaturrecherche begann ich selbstständig mit der Verfassung des Einleitungs- und Methodenteils der Publikation. Nach Abschluss der statistischen Auswertung verfasste ich den Ergebnisteil und interpretierte die Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur.

Aus den gewonnenen Erkenntnissen zog ich die entsprechenden Schlussfolgerungen und erarbeitete eigenverantwortlich den Diskussionsteil sowie die Zusammenfassung der Publikation. Bei der Verfassung

der Publikation erhielt ich Unterstützung von meiner Erstbetreuerin PD Dr. med. Sarah Ohrndorf sowie Zweitbetreuerin Dr. med. Anne Glimm, die mich inhaltlich und bezüglich der sprachlichen Gestaltung berieten. Die vorgeschlagenen Korrekturen setzte ich selbstständig um.

An der Analyse und Interpretation der Daten waren PD Dr. Sarah Ohrndorf, Dr. Anne-Marie Glimm und ich beteiligt. Alle Co-Autoren der Publikation prüften diese hinsichtlich des Inhaltes und waren mit der finalen, zu publizierenden Version einverstanden. An der Erstellung der Publikation war kein ‚medical writer‘ beteiligt.

Alle Tabellen der Publikation und des Supplements sowie die Abbildungen 1 und 3 der Publikation wurden selbstständig von mir erstellt. Für die Abbildung 2 der Publikation modifizierte ich eine Abbildung aus der ursprünglichen Publikation zum US7 Score von Backhaus et al., 2009, um die neuen Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit bildlich darzustellen.

Nachdem wir das Paper bei Arthritis Research & Therapy eingereicht hatten und es für den Review-Prozess zugelassen wurde, bearbeitete ich selbstständig die Kommentare der Gutachter und setzte die entsprechenden Änderungen des Papers eigenständig um. Nach erfolgreicher Zusage der finalen Version übernahm ich eigenständig das endgültige ‚proofing‘. Hiernach wurde das Paper schließlich als Original Research Article bei Arthritis Research and Therapy publiziert.

---

Unterschrift der Doktorandin

# Druckexemplar der Publikation

Podewski et al. *Arthritis Research & Therapy* (2022) 24:183  
<https://doi.org/10.1186/s13075-022-02874-y>

Arthritis Research & Therapy

## RESEARCH

## Open Access



# The MCP2 and the wrist plus two extensor compartments are the most affected and responsive joints/tendons out of the US7 score in patients with rheumatoid arthritis-an observational study

A. F. Podewski<sup>1,2\*</sup>, A. M. Glimm<sup>3</sup>, I. Fischer<sup>4</sup>, G. A. W. Bruyn<sup>5</sup>, P. Hanova<sup>6</sup>, H. B. Hammer<sup>7,8</sup>, A. B. Aga<sup>7</sup>, E. A. Haavardsholm<sup>7,8</sup>, S. Ramiro<sup>9,10</sup>, G. R. Burmester<sup>1</sup>, M. Backhaus<sup>1,2</sup> and S. Ohrndorf<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** There is no international consensus on an optimal ultrasound score for monitoring of rheumatoid arthritis (RA) on patient-level yet. Our aim was to reassess the US7 score for the identification of the most frequently pathologic and responsive joint/tendon regions, to optimize it and contribute to an international consensus. Furthermore, we aimed to evaluate the impact of disease duration on the performance of the score.

**Methods:** RA patients were assessed at baseline and after 3 and 6 months of starting/changing DMARD therapy by the US7 score in greyscale (GS) and power Doppler (PD). The frequency of pathologic joint/tendon regions and their responsiveness to therapy were analyzed by Friedman test and Cochran-Q test respectively, including the comparison of palmar vs. dorsal regions (chi-square test). The responsiveness of different reduced scores and the amount of information retained from the original US7 score were assessed by standardized response means (SRM)/linear regression. Analyses were also performed separately for early and established RA.

**Results:** A total of 435 patients ( $N = 138$  early RA) were included (56.5 (SD 13.1) years old, 8.2 (9.1) years disease duration, 80% female). The dorsal wrist, palmar MCP2, extensor digitorum communis (EDC) and carpi ulnaris (ECU) tendons were most frequently affected by GS/PD synovitis/tenosynovitis (wrist: 45%/43%; MCP2: 35%/28%; EDC: 30%/11% and ECU: 25%/11%) and significantly changed within 6 months of therapy (all  $p \leq 0.003$  by GS/PD). The dorsal vs. palmar side of the wrist by GS/PD ( $p < 0.001$ ) and the palmar side of the finger joints by PD ( $p < 0.001$ ) were more frequently pathologic. The reduced US7 score (GS/PD: palmar MCP2, dorsal wrist, EDC and ECU, only PD: dorsal MCP2) showed therapy response (SRM 0.433) after 6 months and retained 76% of the full US7 score's information.

No major differences between the groups of early and established RA could be detected.

\*Correspondence: [annika.podewski@charite.de](mailto:annika.podewski@charite.de)

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany  
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

**Conclusions:** The wrist, MCP2, EDC, and ECU tendons were most frequently pathologic and responsive to therapy in both early and established RA and should therefore be included in a comprehensive score for monitoring RA patients on patient-level.

**Keywords:** Ultrasonography, Arthritis, Rheumatoid, Synovitis

## Background

Recent advances in the treatment for rheumatoid arthritis (RA) like conventional synthetic (cs), biological (b) and targeted synthetic (ts) disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), along with treating early and to target have significantly improved patients' outcome [1–3].

Clinical and laboratory parameters as well as sensitive and reliable imaging modalities are utilized to ensure an early diagnosis and a rapid treatment initiation to prevent joint damage.

Musculoskeletal ultrasound (MSUS) has proven to be a valid imaging method for the detection of inflammation (synovitis, tenosynovitis) and bony damage such as erosions with comparable sensitivity and specificity to magnetic resonance imaging (MRI) [4–8]. Furthermore, MSUS and MRI are more sensitive than clinical examination in detecting joint inflammation [9]. MSUS is therefore increasingly used in clinical practice and research.

Standardization of MSUS scanning techniques and definitions of pathologies are driven forward by the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ultrasound group [10–13] and the European Alliance of associations for rheumatology (EULAR) recommendations and definitions [14–17] including ultrasound synovitis and tenosynovitis scores on joint and tendon level. Furthermore, several US scoring systems, including reduced joint scores, have been developed to measure disease activity and therapeutic response [18–26], but they differ regarding the (number of) included joints and/or pathologic manifestations. The German US7 score by Backhaus et al. [19] includes the wrist, metacarpophalangeal joint (MCP) 2 and 3, proximal interphalangeal joint (PIP) 2 and 3, metatarsophalangeal joint (MTP) 2 and 5 as well as the extensor digitorum communis (EDC), extensor carpi ulnaris (ECU) and flexor tendons (superficialis/profundus) of the wrist (FTS/P), finger flexor tendons 2, 3 (FT2, FT3), and finger extensor tendons 2, 3 on MCP level (ET2, ET3) of the clinically most affected side by greyscale (GS) and power Doppler (PD) ultrasound. It examines soft tissue lesions (synovitis and tenosynovitis) and erosions. Previous studies have shown that the US7 score is feasible, reliable and sensitive to change over a 12-month-period [19, 27, 28]. The score takes 10–15 min to perform in daily practice.

Aga et al. proposed the USRA9 score [21] which showed good responsiveness, retained most information of their original full score [29] and performed better than previous scores [19, 20, 30]. It includes MCP1–3, PIP2,3, wrist (radiocarpal joint), extensor carpi ulnaris (ECU) tendon and MTP2,3. However, it only examines the dorsal aspect of the joints/tendons [21] and its feasibility in daily practice is compromised due to the long time it takes to perform.

As no consensus on an optimal ultrasound scoring system to monitor patients with RA has been internationally achieved so far, we wanted to contribute with additional information on the US7 score by reassessing it. The primary objective of the present study was to assess the existing US7 score to identify the joints and tendons, as well as the side in which they are examined (palmar/dorsal) that are most frequently pathologic and responsive during 3 and 6 months of therapy and to further investigate whether a reduced version of the US7 score, which would improve its feasibility, would still be responsive. Our secondary objective was to evaluate the impact of disease duration (early and established RA) on the performance of the score.

## Patients and methods

### Study population

Patients were recruited in 54 centers participating in the German nationwide “Sono Remission Plus” project between 2006 and 2010 [19, 27]—a prospective, observational study on patients with RA classified according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria of 1987 [31]. The study was approved by the ethical committee of the University of Tuebingen, Germany (199/2007BO2), and all patients signed an informed consent upon inclusion. Patients were included in the study if they were starting or changing DMARD treatment. The decision for treatment start/change was taken by the treating rheumatologists according to current treatment recommendations. Therapies included first-line csDMARD therapy after new initiation, therapy switch from csDMARD to a second csDMARD, first-line biologic after csDMARD therapy and therapy switch from biologic to a second biologic. In the analysis of the “Sono Remission Plus” project, patients were divided into subgroups according to therapy [27]. The focus of the present study was on the detailed US results for the identification

of the most frequently pathologic and responsive joint/tendon regions.

For the present analysis, we included patients with available data at baseline and after 3 and 6 months. Patients with missing data at baseline, 3 months, or 6 months visit were excluded.

Ultrasound was performed by rheumatologic specialists. The training of a rheumatologic specialist in Germany includes at least 300 musculoskeletal ultrasound examinations. Further information can be found in previous publications [19, 27].

#### US7 score examination

In each patient, the clinically most affected hand and forefoot by tenderness and/or swelling were chosen for the US7 score examination.

The US7 score examination included the assessment of the following pathologic manifestations according to EULAR criteria [31] and OMERACT definitions [10] for greyscale (GS) and power Doppler (PD) ultrasound:

- *Synovitis* for joints: wrist (dorsal, palmar and ulnar side) each in GS/PD, metacarpophalangeal joints 2 and 3 (palmar MCP2 and palmar MCP3 in GS, palmar/dorsal in PD), proximal interphalangeal joints 2 and 3 (palmar PIP2 and palmar PIP3 in GS, palmar/dorsal in PD), and metatarsophalangeal joints (dorsal MTP2 and dorsal MTP5 in GS/PD), scored 0-3 for GS and PD separately, summed up to a total GS synovitis subscore (range 0-27) and to a total PD synovitis subscore (range 0-39) [19]
  - Examination of the wrist: In the dorsal aspect, the probe was parallel to the extensor digitorum tendons (dorso-median). For the palmar wrist examination, the probe was placed parallel to the median nerve (palmomedian), and for the ulnar aspect, the probe was set parallel to the extensor carpi ulnaris tendon [19]
- *Tenosynovitis/paratenonitis* for tendons: extensor compartment IV = extensor digitorum communis (EDC), VI = extensor carpi ulnaris (ECU) and flexor tendon (superficialis/ profundus) of the wrist (FTS/P), finger flexor tendons 2, 3 (FT2, FT3), and finger extensor tendons 2, 3 on MCP level (ET2, ET3), scored in grades 0/1 for GS and grades 0-3 for PD, summed up to a total GS tenosynovitis subscore (range 0-7) and to a total PD tenosynovitis subscore (range 0-21) [19]
- Erosions were not included in the present analysis due to missing data

Musculoskeletal ultrasound was performed using a 10-18 MHz linear scanner and middle class to high-end

machine US devices. Settings for GS were defined by a frequency of > 10 MHz, the use of GS gain depending on the joint regions and patients was on average 50%. Settings for PD were set as follows: frequency: 9.1 MHz, pulse repetition frequency: 500-750 Hz (depending on machine setting), PD gain depended on joint regions and patients and was average 50%, and wall filter was low for example, 3, and had to be maintained throughout the study. The PD gain was not supposed to change within a joint panel of a patient during the examination. The exact same machine had to be used on every patient during the study time (compare [27]).

PD scoring of synovial/tenosynovial vascularity was performed semi-quantitatively (grades 0-3) according to Szkudlarek et al. [4]. GS synovitis (effusion and synovial hypertrophy combined) was scored semi-quantitatively (0-3) as described by Scheel et al. [32]. Tenosynovitis/paratenonitis in GS was registered as being absent or present. Tenosynovitis was defined as hypoechoic or anechoic thickened tissue with or without fluid within the tendon sheath, which is seen in 2 perpendicular planes according to OMERACT definitions [12, 13]. Paratenonitis was identified as an echo-poor halo around the tendon in a cross-sectional scan, which often shows increased vascularity by Doppler imaging [33].

As healthy individuals often present grade 1 synovitis in GS in ultrasound studies [34, 35], the following scores were considered pathologic in our study: grades 2 and 3 for GS synovitis, grades 1-3 for PD activity, 1 (present) for GS tenosynovitis/paratenonitis, and grades 1-3 for PD tenosynovitis/paratenonitis.

In the meantime, an OMERACT score with grades 0-3 for tenosynovitis [36] was published. At the time of data collection for present study, this score was not yet published, and there were no defined scoring methods on tenosynovitis. This is the reason why tenosynovitis/paratenonitis was only scored as present or absent in this study in greyscale.

Furthermore, the US7 score later included dorsal scans of the MCP and PIP joints for GS synovitis, but this modification of the US7 score had not been performed at the time of data collection of the present study and could therefore not be used.

#### Clinical and laboratory assessment

The clinical assessment included the 28 tender and swollen joint count, patient's global assessment (PGA) of disease activity on a visual analog scale (VAS 0-100 mm), C-reactive protein (CRP; mg/L) and erythrocyte sedimentation rate (ESR; mm/h) at each visit, while IgM rheumatoid factor (IgM-RF; U/ml) and antibodies against citrullinated peptides (ACPA; U/ml) levels were only



assessed at baseline. The 28-joint disease activity score (DAS28) was calculated.

#### Early and established RA

To investigate the impact of disease duration on the performance of the US7 score, we divided the analysis population into two subgroups: group 1 with early RA (eRA) and a disease duration of  $\leq 2$  years and group 2 with established RA (estRA) and a disease duration of  $> 2$  years.

#### Statistical analysis

In a descriptive analysis, we firstly determined the frequency of pathologic joint/tendon regions (including palmar and dorsal side) at baseline and after 3 and 6 months.

Differences between the palmar and the dorsal sides of the included PIP2,3 and MCP2,3 for PD synovitis and differences between the flexor and extensor tendons for tenosynovitis/paratenonitis were analyzed using the chi-square test.

To analyze the joint/tendon regions (including palmar and dorsal sides) most sensitive to change under therapy within 6 months, the gradings of the US-joint inflammation were compared between baseline, 3 months and 6 months by Friedman test with Dunn test as post-hoc test. When a significant change over time was confirmed, we applied Bonferroni correction for multiple testing. For dichotomous measurements, comparisons were carried out by Cochran-Q test with McNemar test as post-hoc test.

Values of  $< 0.05$  were considered to indicate significance.

Based on the results of the descriptive analyses, we chose the joint/tendon regions that were most frequently affected by synovitis and tenosynovitis/paratenonitis and individually changed significantly during therapy for different combinations of a reduced (US7) score, separately for GS and PD. For these combinations, we calculated the standardized response means (SRM) to test their responsiveness. The SRMs with 95% confidence interval were calculated by bootstrapping with 5000 replications after 3 and 6 months. SRM was defined as mean change/standard deviation of the change. These analyses were performed separately for GS and PD. Furthermore, we calculated the SRM for DAS28 after 3 and 6 months using the same method.

The threshold values for effect sizes suggested by Jacob Cohen were used to interpret the magnitude of the SRM and values above 0.20, 0.50, and 0.80 represent small, moderate, and large responsiveness, respectively [37].

Additionally, we used linear regression to quantify the amount of information that the reduced scores retained from the original US7 score.

To assess the proportion of total information retained by the several predefined scores at baseline, univariable linear regression analyses were performed with the total joint/tendon score as the dependent variable and the reduced scores as independent variable. The corrected  $R^2$  reflected the proportion of information in the total GS/PD score retained by the selected combinations, meaning that the higher the score, i.e. the closer to 1, the better. The regression analyses were performed separately for GS and PD.

As a subanalysis, we repeated the analyses for early RA and established RA separately. Differences between the groups were analyzed using the chi-square test and Fisher's exact test. Statistical analysis was performed using SPSS statistical software version 25.0.

## Results

### Analysis population and baseline characteristics

Four hundred thirty-five patients (80.2% female) with RA were included. At inclusion, mean (SD) age was 56.5 (SD 13.1) years, disease duration 8.2 (9.1) years, BMI 26.5 (5.1), and DAS28 4.70 (1.39). Regarding the laboratory assessment mean (SD), ESR was 28.9 (20.7), CRP 16.2 (22.1), 69% RF-IgM positivity, and 66% ACPA positivity. Of the included patients, 138 (32%) had early RA (eRA) (see Table 1).

### Frequency of pathologic joint/tendon regions

Palmar MCP2 and the dorsal wrist were most frequently affected by synovitis in GS (35% and 45%, respectively) and PD mode (28% and 43%) at baseline. The least affected by synovitis were PIP2 and PIP3 in GS (10% and 15%) and PD mode (PIP2 dorsal 6%, palmar 11%; PIP3 dorsal 6%, palmar 9%).

Tenosynovitis was most frequently found in the EDC and ECU tendon in GS (30%/25%) and PD mode (11%/11%) at baseline (Table 2).

### Differences between the dorsal and palmar joint/tendon sides

At baseline, the dorsal side of the wrist was more frequently affected by synovitis than the palmar side (GS dorsal: 45%, palmar: 28%,  $p < 0.001$ ; PD dorsal 43%, palmar: 27%,  $p < 0.001$ ).

Furthermore, the palmar side of the finger joints was more frequently affected by synovitis than the dorsal side (e.g., for MCP2 dorsal 18%, palmar 28%,  $p < 0.001$  in PD).

Moreover, the extensor tendons of the wrist were more frequently affected than the flexor tendons of the wrist ( $p < 0.001$ ), and the flexor tendons of the fingers were more frequently affected than the extensor tendons of the fingers ( $p < 0.001$ ) (Table 2). The same could be observed after 3 and 6 months (data not shown).

**Table 1** Patients' characteristics at baseline

Parameter	All (n = 435)	Early RA (n = 138)	Established RA (n = 297)	p-value
Age [years]#	56.5 ± 13.1* (19-83)	55.5 ± 12.9* (19-83)	57.0 ± 13.3* (19-83)	0.209 <sup>c</sup>
Sex (female) [%]	80.2%* (349)	72.5%* (100)	83.8%* (249)	0.009 <sup>a</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]#	26.5 ± 5.1** (16-52)	26.5 ± 4.9** (17-45)	26.5 ± 5.2* (16-52)	0.825 <sup>c</sup>
Disease duration [years]#	8.2 ± 9.1*(0-58.3)	0.9 ± 0.6* (0-2)	11.6 ± 9.2* (2.1-58.3)	
DAS28#	4.70 ± 1.39** (1-8)	4.75 ± 1.39** (2-8)	4.67 ± 1.40** (1-8)	0.473 <sup>c</sup>
ESR [mm/h]#	28.9 ± 20.7* (1-115)	30.2 ± 22.0* (2-88)	28.3 ± 20.1** (1-115)	0.575 <sup>c</sup>
CRP [mg/l]#	16.2 ± 22.1*** (0-162)	20.4 ± 29.4*** (0-162)	14.2 ± 17.4*** (0-120)	0.249 <sup>c</sup>
RF (positive) [%]	69.2%* (301)	58.7%* (81)	74.1%* (220)	0.004 <sup>a</sup>
ACPA (positive) [%]	66.0%** (287)	64.5%* (89)	66.7%** (198)	0.395 <sup>a</sup>

Baseline characteristics for eRA (early RA) and estRA (established RA)

\* Mean ± SD (range); \* < 1% missing; \*\* < 5% missing; \*\*\* < 15% missing; <sup>c</sup> Mann-Whitney U test; <sup>a</sup> chi-square test; ESR erythrocyte sedimentation rate, CRP C reactive protein, DAS28 Disease Activity Score in 28 joints, RF IgM rheumatoid factor, ACPA anti-cyclic dextrinated peptide antibodies

### Responsiveness to therapy

Synovitis in the wrist regions (palmar, dorsal, and ulnar side in GS mode as well as dorsal and ulnar side in PD mode) and in the palmar side of MCP2, MCP3, PIP3, and dorsal MTP5 in GS showed a significant improvement already after 3 months of therapy (T0-T1). All examined joint regions showed treatment response after 6 months (T0-T2).

After 3 months (T0-T1), all tendons showed improvement in GS, but not in PD mode. All examined tendons except FT2 in PD ( $p=0.390$ ) showed therapy response after 6 months (Table 3).

Based on the results of the analyses above and according to expert agreement, we defined possible joint region/tendon combinations as possible reduced scores, choosing the ones most frequently affected and responsive to therapy (GS 1-5 and PD 1-9) (Table 4), e.g. the dorsal wrist and the palmar MCP2 were a part of all of the possible combinations as they showed to be most frequently affected out of all joint regions.

The combination GS2 (dorsal wrist, palmar MCP2, EDC, ECU tendons) showed a moderate sensitivity to change after 3 and 6 months (0.40 and 0.44) while retaining 69% (GS) of the full US7 score's information (see Fig. 1 and Table 5).

Also, the combination PD9 (dorsal wrist, palmar MCP2, dorsal MCP2, EDC, ECU) depicted a low to moderate sensitivity to change after 3 and 6 months (0.36 and 0.44) with a reduced number of joint/tendon regions while retaining 79% (PD) of the full US7 score's information (Table 5).

For comparison purposes, the SRM for DAS28 after 3 and 6 months was good: 0.728 after 3 months and 0.731 after 6 months.

The reduced (US7) score that performed the best (i.e. being sensitive to change and retaining most information

of the original score while requiring the lowest number of items possible) includes the dorsal wrist, palmar MCP2, EDC and ECU tendons in GS mode and the dorsal wrist, palmar MCP2, dorsal MCP2, EDC and ECU tendons in PD mode (Fig. 2). This combination showed to be sensitive to change (SRM 0.433), requiring the lowest number of items ( $n=4$ ) to be assessed while retaining most of the US7 score's information (i.e. 75%).

### Early versus established RA

Few significant differences between early and established RA could be detected in single joint regions regarding the frequency of pathologic joint regions. For instance, at baseline, PD of dorsal wrist and palmar PIP2 were more frequently pathologic in the group of established RA (Supplementary Table 1).

After 3 months, the palmar wrist and palmar MCP2 were more frequently pathologic in GS in the group of established RA ( $p=0.016$  and  $p=0.006$ , respectively) (data not shown). In both groups, most joint regions were responsive to therapy and only few regions performed worse in the group of established RA; these were PD synovitis of the palmar wrist from baseline to 3 months (T0-T1,  $p=0.050$ ), GS tenosynovitis of EDC tendon of the wrist from baseline to 3 months (T0-T1,  $p=0.038$ ), and GS tenosynovitis of the flexor tendon of the wrist from baseline to 3 months (T0-T1,  $p=0.008$ ) (data not shown).

Regarding the calculated SRMs, the combinations that performed the best, i.e. GS2 and PD9, depicted a slightly higher sensitivity to change in the group of early versus established RA after 3 months (SRM GS2: 0.55 vs. 0.32 and PD9: 0.44 vs. 0.33) and 6 months (SRM GS2: 0.505 vs. 0.401 and PD9: 0.519 vs. 0.407) (Supplementary Table 4/ Fig. 3). The retained information obtained about the

**Table 2** Pathologic joint/tendon regions at baseline with comparison of the dorsal vs. palmar sides

Joint regions	Synovitis in GS (score >= 2) All (n=435)	p-value (comparison of joint sides)
Wrist dorsal	<b>44.8% (195)</b>	< 0.001 <sup>a</sup> (dorsal > palmar, dorsal > ulnar)
Wrist palmar	30.1% (131)	
Wrist ulnar	34.5% (150)	
MCP2 palmar	<b>34.5% (150)</b>	-
MCP3 palmar	23.4% (102)	-
PIP2 palmar	10.1% (44)	-
PIP3 palmar	14.9% (65)	-
MTP2 dorsal	25.1% (109)	-
MTP5 dorsal	17.0% (74)	-
	<b>Synovitis in PD (score &gt;= 1)</b>	
Wrist dorsal	<b>43.0% (187)</b>	< 0.001 <sup>a</sup> (dorsal > palmar, dorsal > ulnar)
Wrist palmar	26.9% (117)	
Wrist ulnar	30.1% (131)	
MCP2 dorsal	<b>18.4% (80)</b>	< 0.001 <sup>a</sup> (palmar > dorsal)
MCP2 palmar	<b>27.8% (121)</b>	
MCP3 dorsal	13.3% (58)	< 0.001 <sup>a</sup> (palmar > dorsal)
MCP3 palmar	18.6% (81)	
PIP2 dorsal	6.0% (26)	< 0.001 <sup>a</sup> (palmar > dorsal)
PIP2 palmar	10.8% (47)	
PIP3 dorsal	6.2% (27)	< 0.001 <sup>a</sup> (palmar > dorsal)
PIP3 palmar	9.4% (41)	
MTP2 dorsal	13.8% (60)	-
MTP5 dorsal	11.0% (48)	-
	<b>Tenosynovitis/paratenonitis in GS (score = 1)</b>	
	<b>All (n= 435)</b>	<b>p-value (comparison of tendons)</b>
EDC	<b>30.1% (131)</b>	< 0.001 <sup>a</sup> (EDC > FDS/P, EDC > ECU)
FDS/P	20.9% (91)	
ECU	<b>24.8% (108)</b>	
ET2	12.6% (55)	< 0.001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT2	18.4% (80)	
ET3	10.8% (47)	< 0.001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT3	14.7% (64)	
	<b>Tenosynovitis/paratenonitis in PD (score &gt;= 1)</b>	
EDC	<b>11.0% (48)</b>	< 0.001 <sup>a</sup> (EDC > FDS/P, EDC > ECU)
FDS/P	7.8% (34)	
ECU	<b>10.6% (46)</b>	
ET2	3.9% (17)	< 0.001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT2	4.8% (21)	
ET3	3.2% (14)	< 0.001 <sup>a</sup> (FT > ET)
FT3	4.4% (19)	

Pathologic joint/tendon regions at baseline with comparison of the dorsal vs. palmar sides

<sup>a</sup> Chi-square test, MCP metacarpophalangeal, PIP proximal interphalangeal, MTP metatarsophalangeal, FT/ET2 flexor/extensor tendon on MCP2 level, FT/ET3 flexor/extensor tendon on MCP 3 level, FDS/P flexor digitorum superficialis/profundus tendon, EDC extensor digitorum communis tendon (extensor compartment IV), ECU extensor carpi ulnaris tendon (extensor compartment VI), in bold: joint/tendon regions used in the reduced (US7) score

**Table 3** Change after 3 and 6 months under therapy, all patients

Joint	Region	Mode	n	p-value		
				Baseline to 3 months (T0-T1)	3 to 6 months (T1-T2)	Baseline to 6 months (T0-T2)
<b>Synovitis</b>						
<b>Wrist</b>	Dorsal	GS	401	< 0.001 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	GS	398	0.022 <sup>b</sup>	0.770 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Ulnar	GS	393	< 0.001 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Dorsal	PD	354	0.002 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	PD	348	0.146 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Ulnar	PD	343	0.010 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
<b>MCP2</b>	Palmar	GS	401	0.008 <sup>b</sup>	0.574 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Dorsal	PD	286	0.121 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
<b>MCP3</b>	Palmar	PD	349	0.093 <sup>b</sup>	0.635 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	GS	397	0.004 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
<b>PIP2</b>	Dorsal	PD	283	0.424 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	PD	343	0.326 <sup>b</sup>	0.991 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	GS	399	0.058 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
<b>PIP3</b>	Dorsal	PD	250	0.943 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	PD	325	0.364 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	GS	397	0.030 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
<b>MTP2</b>	Dorsal	PD	253	0.799 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Palmar	PD	324	1.000 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	0.002 <sup>a</sup>
<b>MTP5</b>	Dorsal	GS	392	0.131 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	0.002 <sup>a</sup>
	Dorsal	PD	303	0.313 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
<b>Tenosynovitis/paratenonitis</b>	Dorsal	GS	390	0.033 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
	Dorsal	PD	296	0.565 <sup>b</sup>	1.000 <sup>b</sup>	< 0.001 <sup>a</sup>
<b>Wrist</b>	EDC	GS	392	< 0.001 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	< 0.001 <sup>c</sup>
	EDC	PD	299	0.891 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	0.003 <sup>c</sup>
	FDS/P	GS	393	< 0.001 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	< 0.001 <sup>c</sup>
	FDS/P	PD	295	1.000 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	0.041 <sup>c</sup>
	ECU	GS	391	0.002 <sup>d</sup>	0.741 <sup>d</sup>	< 0.001 <sup>c</sup>
	ECU	PD	295	0.853 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	0.001 <sup>c</sup>
	<b>MCP level</b>	ET2	GS	393	< 0.001 <sup>d</sup>	0.805 <sup>d</sup>
ET2	PD	259	1.000 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	< 0.001 <sup>c</sup>	
E13	GS	391	< 0.001 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	< 0.001 <sup>c</sup>	
ET3	PD	257	1.000 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	0.012 <sup>c</sup>	
FT2	GS	392	< 0.001 <sup>d</sup>	0.333 <sup>d</sup>	< 0.001 <sup>c</sup>	
FT2	PD	248	-	-	0.390 <sup>c</sup>	
FT3	GS	384	< 0.001 <sup>d</sup>	0.715 <sup>d</sup>	< 0.001 <sup>c</sup>	
FT3	PD	242	1.000 <sup>d</sup>	1.000 <sup>d</sup>	0.015 <sup>c</sup>	

P-values depicting change of severity (grades) over time (the underlying data incl. effect sizes can be found in supplementary tables 3.1 and 3.2)

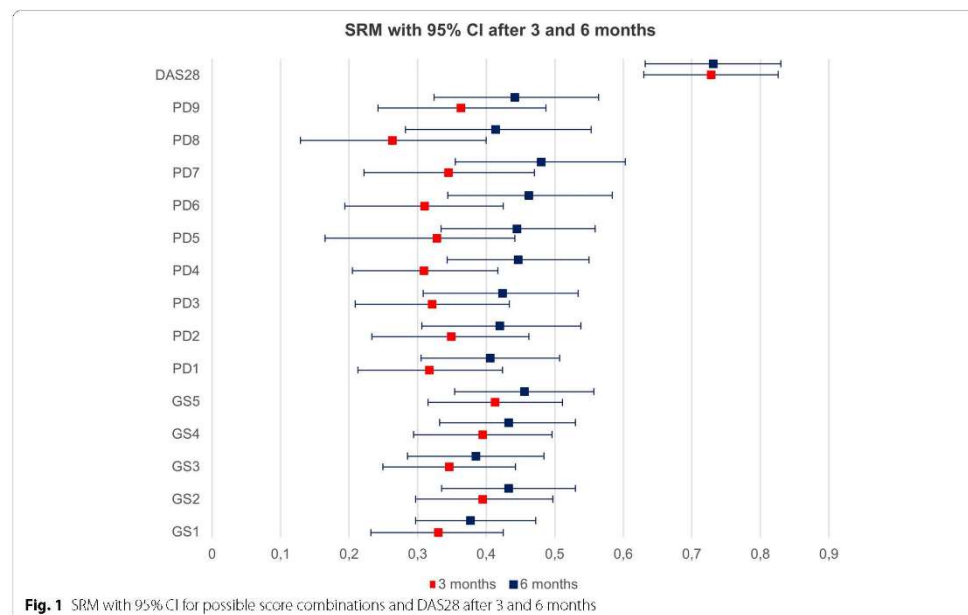
<sup>a</sup>Friedman test, <sup>b</sup>Dunn test as post-hoc test, <sup>c</sup>Cochrane-Q test (GS) and Friedman test (PD) resp.; <sup>d</sup>McNemar test (GS) and Dunn test (PD) as post-hoc tests resp.; GS greyscale, PD power Doppler

MCP metacarpophalangeal, PIP proximal interphalangeal, MTP metatarsophalangeal, FT/ET2 flexor/extensor tendon on MCP2 level, FT/ET3 flexor/extensor tendon on MCP3 level, FDS/P flexor digitorum superficialis/profundus tendon, EDC extensor digitorum communis tendon (extensor compartment IV), ECU extensor carpi ulnaris tendon (extensor compartment VI)

**Table 4** Joint/tendon combinations as possible scores

Mode	Combination	Included joint/tendon regions
GS	GS1	Dorsal wrist, palmar MCP2
	<b>GS2</b>	<b>Dorsal wrist, palmar MCP2, EDC, ECU</b>
	GS3	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3
	GS4	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3, EDC, ECU
	GS5	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3, EDC, ECU, FT2, FT3
PD	PD1	Dorsal wrist, palmar MCP2
	PD2	Dorsal wrist, palmar MCP2, EDC, ECU
	PD3	Dorsal wrist, palmar MCP2, dorsal MCP2
	PD4	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3
	PD5	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3, EDC, ECU
	PD6	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3, dorsal MCP2, dorsal MCP3
	PD7	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3, dorsal MCP2, dorsal MCP3, EDC, ECU tendons
	PD8	Dorsal wrist, palmar MCP2, palmar MCP3, dorsal MCP2, dorsal MCP3, EDC, ECU, FT2, FT3
	<b>PD9</b>	<b>Dorsal wrist, palmar MCP2, dorsal MCP2, EDC, ECU</b>

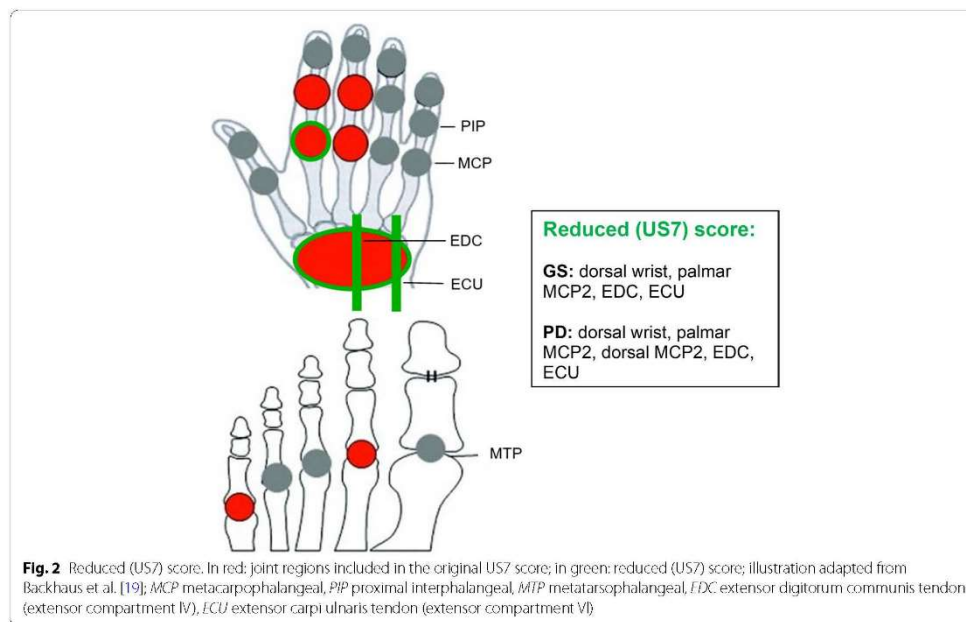
GS greyscale, PD power Doppler, MCP metacarpophalangeal, PIP proximal interphalangeal, MTP metatarsophalangeal, FT/ET2 flexor/extensor tendon on MCP2 level, FT/ET3 flexor/extensor tendon on MCP3 level, FDS/P flexor digitorum superficialis/profundus tendon, EDC extensor digitorum communis tendon (extensor compartment IV), ECU extensor carpi ulnaris tendon (extensor compartment VI). Combinations in bold were included in the reduced score



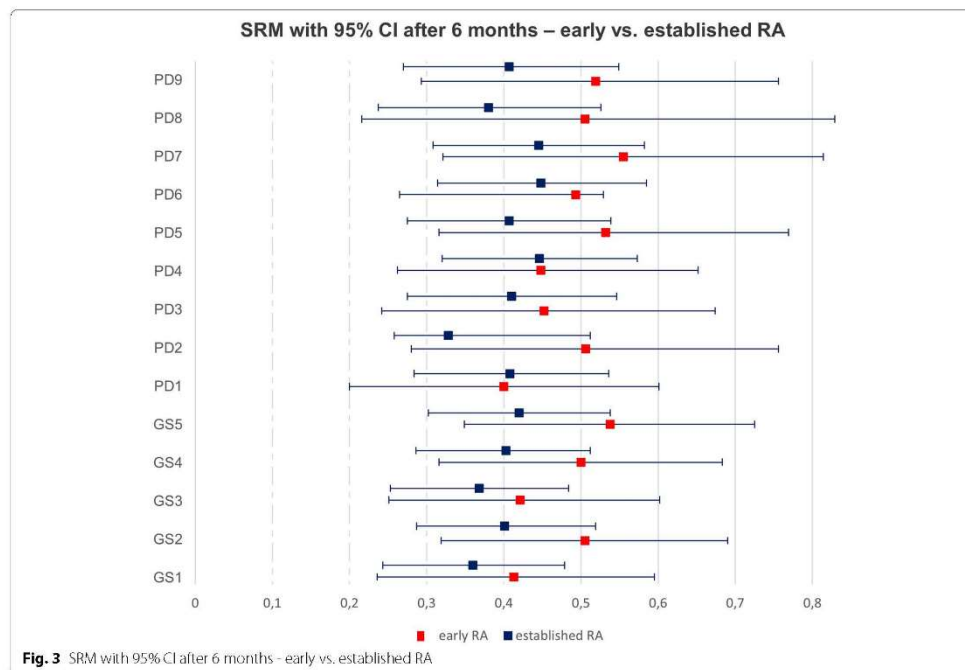
**Table 5** Proportion of the US7 score's information retained by different joint/tendon combinations

Mode	Joint/tendon combination	All		Early RA		Established RA	
		<i>n</i>	Corrected $R^2$	<i>n</i>	Corrected $R^2$	<i>n</i>	Corrected $R^2$
GS	GS1	420	0.596	131	0.576	289	0.604
	<b>GS2</b>	<b>410</b>	<b>0.686</b>	<b>128</b>	<b>0.701</b>	<b>282</b>	<b>0.686</b>
	GS3	420	0.627	131	0.628	289	0.628
	GS4	410	0.712	128	0.739	282	0.704
	GS5	399	0.748	127	0.775	272	0.736
PD	PD1	375	0.588	116	0.682	259	0.570
	PD2	331	0.732	99	0.784	232	0.712
	PD3	316	0.652	99	0.824	217	0.646
	PD4	373	0.653	116	0.721	257	0.618
	PD5	330	0.750	99	0.818	231	0.722
	PD6	313	0.711	97	0.872	216	0.665
	PD7	293	0.837	89	0.932	204	0.771
	PD8	256	0.868	70	0.950	186	0.813
	<b>PD9</b>	<b>295</b>	<b>0.785</b>	<b>91</b>	<b>0.856</b>	<b>204</b>	<b>0.735</b>
GS/PD	<b>GS2 + PD9</b>	<b>290</b>	<b>0.756</b>	<b>89</b>	<b>0.855</b>	<b>201</b>	<b>0.727</b>

The corrected  $R^2$  delivered the proportion of information in the total US7 GS score/PD score retained by the selected combinations. Combinations: see Table 4; combinations in bold were included in the reduced score; GS greyscale Scale, PD power Doppler



**Fig. 2** Reduced (US7) score. In red: joint regions included in the original US7 score; in green: reduced (US7) score; illustration adapted from Backhaus et al. [19]; MCP metacarpophalangeal, PIP proximal interphalangeal, MTP metatarsophalangeal, EDC extensor digitorum communis tendon (extensor compartment IV), ECU extensor carpi ulnaris tendon (extensor compartment VI)



same level for both groups (GS2: 70% for eRA vs. 69% for estRA and PD9 86% for eRA vs. 73% for estRA) (Table 5).

### Discussion

In the present study, we reassessed the US7 score and found the dorsal wrist, the second MCP as well as EDC and ECU tendons to be most frequently pathologic and responsive to therapy. Following GS and PD combination of joints/tendons performed well as reduced (US7) score, being responsive to therapy while retaining most of the previous information of the original US7 score: GS and PD of the dorsal wrist, palmar MCP2, extensor digitorum communis and extensor carpi ulnaris tendons plus PD of dorsal MCP2. The reduced number of items ( $n=4$ ) also reduces the time needed for examination, thus making it more feasible than the original US7 score. The exact time needed to execute the reduced score is estimated to be around 3 to 5 min from clinical experience. We excluded MTP2 and MTP5, as these joint regions were not as frequently affected and less responsive to therapy (only after 6 months, not already after 3 months). Furthermore,

previous studies have shown that GS pathology in MTP joints is common in healthy individuals [34, 35] and may not be specific for rheumatoid arthritis.

Moreover, the patients were recruited already between 2006 and 2010 [19, 27] when the definition of synovitis included effusion next to synovial hypertrophy, which is not anymore included in the recently published EULAR/OMERACT recommendations [17]. Aga et al. previously developed the 'USRA9' score based on a data driven approach. The score performed better than several other joint scores including the US7 score [21]. The USRA9 score also includes the wrist, the ECU tendon and MCP2, but it only examines the dorsal joint regions. Our study showed that in PD mode the finger joints were more frequently affected by synovitis at the palmar joint side. This aspect is therefore missing in the USRA9 score.

In our study, the wrist and MCP2 were examined from both sides in PD mode and the wrist from both sides in GS mode. MCP2 as well as MCP3, PIP2 and PIP3 have only been examined from palmar in GS mode, not from dorsal, so that in the present study, we could not compare

the dorsal and palmar side of the finger joints in GS mode, only in PD mode. Later, the US7 score has been further developed to include the examination of both palmar and dorsal joint sides both for PD and GS.

Vlad et al. [38] as well as Scheel et al. [32] found the palmar side of MCP and PIP joints to be more frequently affected by synovitis than the dorsal side. We also found the palmar sides of the MCP and PIP joints in PD to be more frequently affected by synovitis. Thus, palmar examination of the finger joints should be included in an optimal ultrasound score for RA.

Furthermore, only the most affected hand/foot has been examined in our study in contrast to the USRA9 score including bilateral examination. The US7 score was developed according to RAMRIS [39] which showed the same results when only the clinically dominant hand (instead of both hands) was examined to detect disease activity in RA. We concluded that, without losing crucial information, an unilateral examination saves time in daily practice, improving feasibility.

Further studies on whether to scan the dorsal or palmar side are needed, as our study lacks the examination of both sides in GS mode.

The definition of paratenonitis according to Grassi et al. [33] of the extensor tendons of MCP2,3 was used in the first publication on the US7 score as the extensor tendons of MCP2,3 were thought to have no tendon sheath. In contrast to that, just recently, a publication by Dakkak et al. [40] showed that the extensor tendons do have a tendon sheath. In our study, we compared the frequency of tenosynovitis of the extensor tendon vs. flexor tendon at the level of MCP2,3 and found that the flexor tendons were more frequently affected, independently from RA disease duration.

Several reduced ultrasound scores using different methods to identify essential joints to be included have been published, like the twelve-joint score by Naredo et al. [30], the 6-joint score by Perricone et al. [20], the US10 Score by Luz et al. [24], and the eight-joint score by Yoshimi et al. [41]. All of them included the wrist and MCP2 as they counted to the joint regions that were most frequently affected and also responsive to therapy in data driven approaches, which is also supported by the data of our study. Therefore, these two joints and the EDC and ECU tendons are according to the results of this analysis-essential to be included in an optimal scoring system.

Based on this, we have investigated the performance of reduced (US7) scores, among which a score including the dorsal wrist, MCP2, EDC, and ECU showed SRMs around 0.4. Other scores, such as the USRA9, had higher SRMs but also included more joint regions,

resulting in a longer scanning duration. A lower SRM could be accounted for by a smaller number of parameters included in the SRM analysis. The SRM calculated for DAS28 at 3 and 6 months was around 0.7 in our study, showing a good sensitivity to change of the clinical response, as could be expected because of combination of several variables. However, the DAS28 has a subjective aspect including the patient's global score on disease activity. The added value of ultrasound examination is its ability to objectify joint pain and visualize inflammation as well as the severity of inflammation. It is therefore an important tool for therapeutic decisions and the monitoring of therapy.

We also investigated the impact of disease duration (early vs. established RA) on the performance of the US7 score to explore if the score is appropriate to be used at all stages of disease. No major differences were found when analyzing the individual joint or tendon regions. Concerning the reduced (US7) score, its performance was slightly better in patients with early RA regarding the responsiveness and at about the same level concerning the percentage of information retained from the original US7 score. In this analysis we found no major impact of the disease duration on the performance of the score.

## Conclusions

To summarize, the MCP2, the dorsal wrist and extensor compartments IV and VI were the joint/tendon regions most frequently affected and responsive to therapy. A reduced score including those joint and tendon regions is sensitive to change and should be very feasible (3-5 min. examination time), especially in daily practice of a rheumatologist. Therefore, a global composite ultrasound score for therapy monitoring of patients with RA should at least include the dorsal wrist and MCP2 as well as extensor compartments IV and VI.

## Abbreviations

ACR: American College of Rheumatology; ACPA: Anti-cyclic citrullinated peptides; BDMMARD: Biological disease-modifying anti-rheumatic drug; CRF: Case report form; CRP: C-reactive protein; CsDMARD: Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; DAS28: Disease activity score of 28 joints; ECU: Extensor carpi ulnaris tendon (extensor compartment VI); EDC: Extensor digitorum communis tendon (extensor compartment IV); ESR: Erythrocyte sedimentation rate; ET: Extensor tendon; EULAR: European alliance of associations for rheumatology; FDS/P: Flexor digitorum superficialis/profundus tendon; FT: Flexor tendon; GS: Greyscale (ultrasound); IgM-RF: Immunoglobulin M-rheumatoid factor; MCP: Metacarpophalangeal (joint); MRI: Magnetic resonance imaging; MSUS: Musculoskeletal ultrasound; MTP: Metatarsophalangeal (joint); NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; OMERACT: Outcome measures in rheumatology clinical trial; PIP: Proximal interphalangeal (joint); PD: Power Doppler (ultrasound); RA: Rheumatoid arthritis; SRM: Standardized response means; TNF: Tumor necrosis factor; TSDMARD: Targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; US: Ultrasound.



## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02874-y>.

**Additional file 1: Supplementary Table 1:** Pathologic joint/tendon regions at baseline – comparison of the groups. **Supplementary Table 2:** Significant differences between eRA and estRA in frequency of affected joint/tendon regions during the study. **Supplementary Table 3.1:** Synovitis at baseline, 3 and 6 months; change of synovitis, all ( $n = 435$ ). **Supplementary Table 3.2:** Tenosynovitis/paratenonitis at baseline, 3 and 6 months; change of tenosynovitis/paratenonitis, all ( $n = 435$ ). **Supplementary Table 4:** SRM with 95% CI after 3 months, 3 to 6 and 6 months.

### Acknowledgements

We thank Gabriela Schmittat for logistical support in the study.

### Authors' contributions

AFP, SO, A-MG, and MB contributed to the conception and design of the study. AFP performed the literature search. AFP, A-MG, and SO made substantial contributions to the analysis and interpretation of data. IF performed the statistical analyses. AFP drafted the paper. All authors revised the article critically for important intellectual content, gave final approval of the version to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. No medical writer was involved in the preparation of the manuscript.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the ethical committee of the University of Tuebingen Germany (199/2007B02).

All patients signed an informed consent upon inclusion.

#### Consent for publication

All patients provided informed consent to publish the data.

#### Competing interests

This study was funded by AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. AbbVie supported study logistics. AbbVie had no influence on study design, data, analysis, or interpretation of data. HBH is a paid speaker for Lilly, Novartis and AbbVie and employee of the advisory board for AbbVie. ABA is a paid speaker for AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB and consultant of AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB. SR is a paid speaker for Eli Lilly, MSD, Novartis, and UCB and consultant of AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, and Sanofi and receives research support from AbbVie, Galapagos, Novartis, Pfizer, and UCB. MB is a paid speaker for AbbVie, BMS, Galapagos, UCB, and Novartis. AFP, A-MG, IF, GAWB, PH, EAH, GRB, and SO declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. <sup>2</sup>Department of Internal Medicine - Rheumatology and Clinical Immunology, Park-Klinik Weißensee, Berlin, Germany. <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Nephrology, Rheumatology, Division Rheumatology, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany. <sup>4</sup>Biostatistics Tübingen, Tübingen, Germany. <sup>5</sup>Department of Rheumatology, MC Groep Hospitals, Lelystad, Netherlands. <sup>6</sup>Department of Rheumatology, First Faculty of Medicine, Charles University of Prague, Prague, Czech Republic. <sup>7</sup>Center for treatment of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (REMEDY), Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway. <sup>8</sup>Faculty of Medicine,

University of Oslo, Oslo, Norway. <sup>9</sup>Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands. <sup>10</sup>Zuyderland Medical Center, Heerlen, The Netherlands.

Received: 30 May 2022 Accepted: 18 July 2022

Published online: 05 August 2022

### References

- Smolen JS, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1020–30.
- Breedveld FC, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37.
- van der Heijde D, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063–74.
- Szkudlarek M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2103–12.
- Scheel AK, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):595–600.
- Backhaus M, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1232–45.
- Backhaus M, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):895–904.
- Schmidt WA, et al. Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):91–6.
- Colebatch AN, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804–14.
- Wakefield RJ, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485–7.
- Bruyn GA, et al. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1929–34.
- Naredo E, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1328–34.
- Bruyn GA, et al. OMERACT Ultrasound Working Group. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1388–93. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181095>.
- Backhaus M, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(7):641–9.
- Möller J, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1974–79. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211585>.
- Terslev L, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017;3(1):e000427.
- D'Agostino MA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017;3(1):e000428.

18. Naredo E, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):881–4.
19. Backhaus M, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1194–201.
20. Perricone C, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):866–73.
21. Aga AB, et al. Development of a feasible and responsive ultrasound inflammation score for rheumatoid arthritis through a data-driven approach. *RMD Open*. 2016;2(2):e000325.
22. Aydin SZ, et al. Six-joint ultrasound in rheumatoid arthritis: a feasible approach for implementing ultrasound in remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):853–6.
23. Hartung W, et al. Development and evaluation of a novel ultrasound score for large joints in rheumatoid arthritis: one year of experience in daily clinical practice. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):675–82.
24. Luz KR, et al. A new musculoskeletal ultrasound scoring system (US10) of the hands and wrist joints for evaluation of early rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(5):421–31.
25. Rosa J, et al. Does a simplified 6-joint ultrasound index correlate well enough with the 28-joint disease activity score to be used in clinical practice? *J Clin Rheumatol*. 2016;22(4):179–83.
26. D'Agostino MA, et al. Exploring a new ultrasound score as a clinical predictive tool in patients with rheumatoid arthritis starting abatacept: results from the APPRAISE study. *RMD Open*. 2016;2(1):e000237.
27. Backhaus TM, et al. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1163–9.
28. Ohrndorf S, et al. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1238–43.
29. Aga AB, et al. First step in the development of an ultrasound joint inflammation score for rheumatoid arthritis using a data-driven approach. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1444–51.
30. Naredo E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):515–22.
31. Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24.
32. Scheel AK, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):733–43.
33. Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(1):55–60.
34. Padovano I, et al. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1819–23.
35. Hiraga M, et al. Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):386–92.
36. Annitzbøll-Danielsen M, et al. Validity and sensitivity to change of the semi-quantitative OMERACT ultrasound scoring system for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2156–66.
37. Cohen J, editor. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale: L. Erlbaum Associates; 1988. p. 567.
38. Vlad V, et al. Ultrasound in rheumatoid arthritis: volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:124.
39. McQueen F, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary of OMERACT 6 MR Imaging Module. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1387–92.
40. Dakkak YJ, et al. Evidence for the presence of synovial sheaths surrounding the extensor tendons at the metacarpophalangeal joints: a microscopy study. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):154. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02841-7>.
41. Yoshimi R, et al. A novel 8-joint ultrasound score is useful in daily practice for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):379–85.

## Publisher's Note

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

### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## **Lebenslauf**

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







---

## Komplette Publikationsliste

### Publikationen

**Podewski AF**, Glimm AM, Fischer I, Bruyn GAW, Hanova P, Hammer HB, Aga AB, Haavardsholm EA, Ramiro S, Burmester GR, Backhaus M, Ohrndorf S. The MCP2 and the wrist plus two extensor compartments are the most affected and responsive joints/tendons out of the US7 score in patients with rheumatoid arthritis-an observational study.

- Status: publiziert bei „Arthritis Research & Therapy (2022;24(1):183.), <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02874-y>, Impact Factor (2020) 5,156

### Abstracts und Poster

(POS0106) **Podewski AF**, Glimm AM, Fischer I, Bruyn GAW, Hanova P, Hammer HB, Aga AB, Haavardsholm E, Ramiro S, Burmester GR, Backhaus M, Ohrndorf on behalf of AG Ohrndorf - Imaging (Development and Evaluation of Imaging Approaches in Rheumatic Diseases), The MCP2 and wrist plus 2 tendons are the most affected and responsive joints/tendons out of the 'US7 Score' in patients with rheumatoid arthritis – an observational study, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:275-276. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.713

- Abstract eingereicht beim Kongress der European League against Rheumatism (EULAR), Juni 2022, zur Poster Session angenommen, Vortragende: **Annika Podewski**

(FRI0558) **Podewski AF**, Glimm AM, Fischer I, Bruyn GAW, Burmester GR, Backhaus M, Ohrndorf S. Further validation of the US7 score in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis with different disease stages, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:804. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4637

- Abstract eingereicht beim Kongress der European League against Rheumatism (EULAR), Juni 2018, zur Poster Session angenommen, Vortragende: **Annika Podewski**

DI.05 Further validation of the US7 score in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis with different disease stages. Autoren: **A.F. Podewski**, A.-M. Glimm, I. Fischer, G.A.W. Bruyn, G.-R. Burmester, M. Backhaus, S. Ohrndorf

- Abstract eingereicht beim 46. DGRh-Kongress, September 2018, zur Poster Session angenommen, Vortragende: **Annika Podewski**

Study results on axial spondyloarthritis under biologic therapy using MRI as a follow-up tool – literature review of RCTs from 2015 – 2016. **A. Podewski**, S. Ohrndorf, M. Backhaus; European Students Conference, Charité Berlin

- Abstract eingereicht bei der European Students' Conference, Charité Berlin, Oktober 2016, zur Poster Session angenommen, Vortragende: **Annika Podewski**

## Bücher

MEX Das Mündliche Examen – Bildgebende Verfahren in der Medizin - Oestmann, Jörg-Wilhelm; **Podewski, Annika Franziska Sabine**; Zimmermann, Elke; 2. Auflage, München: Elsevier, 2023.

- Status: Veröffentlichung am 19.09.2023

50 Fälle bildgebende Verfahren - Oestmann, Jörg-Wilhelm; **Podewski, Annika Franziska Sabine**; 2. Auflage (S.1-10), München: Elsevier, 2022. ISBN: 978-3-437-41719-1

- Status: veröffentlicht 07/2022

MEX Das Mündliche Examen – Bildgebende Verfahren in der Medizin - Oestmann, Jörg-Wilhelm; **Podewski, Annika Franziska Sabine**; Mühlbauer, Roland; Eichler, Katrin; 1. Auflage, München: Elsevier. ISBN: 978-3-437-41930-0

- Status: veröffentlicht 08/2018



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg zum lang ersehnten Dokortitel unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt zunächst PD Dr. Sarah Ohrndorf und Prof. Dr. Backhaus für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und den Einstieg in die Bildgebung in der Rheumatologie, ein Themengebiet, was mich in Zukunft auch weiter begeistern und begleiten wird.

Dabei gilt ein besonderer Dank meiner Erstbetreuerin PD Dr. Sarah Ohrndorf für die stetige Unterstützung durch diesen langen Prozess, die fortwährende Bestätigung und Motivation, sowie die Möglichkeit die Arbeit zu verschiedenen Gelegenheiten präsentieren zu können. Ich habe sehr viel von dir gelernt und hoffe weiterhin mit dir zusammenzuarbeiten.

Auch meiner Zweitbetreuerin Dr. Anne-Marie Glimm danke ich herzlich für die Unterstützung und Beratung bei der Verfassung der Publikation.

Ein großer Dank gilt zudem Frau Dr. Imma Fischer für statistische Auswertung der Daten und die hilfreichen Gespräche und Erklärungen hierzu.

Die erfolgreiche Verfassung einer solchen Arbeit war nur durch Unterstützung durch meine Familie möglich. Ich möchte an dieser Stelle ganz herzlich meiner Mutter Sabine Podewski, meinem Bruder Florian Podewski und meinem Vater Wolf-Dieter Podewski danken. Vielen Dank, dass ihr immer für mich da seid, an mich glaubt und mich auf jedem noch so schweren Weg, den ich wähle, begleitet, berätet und motiviert. Zudem danke ich euch, dass ihr auch darauf achtet, dass ich dabei lebensnotwendige Dinge wie Tageslicht, regelmäßiges Essen und dergleichen nicht vergesse.