

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

Dissertation

**Evaluation eines Vorhersagewerts für eine Rituximab Re-  
Therapie mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung Xiralite®  
(Rheumascan) – im Vergleich zur Gelenksonographie  
(US-7-Score) sowie klinischen und laborchemischen  
Parametern**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Schahrasad Lisa Özata

(geb. Ridha Ali)

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. Juni 2023

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit dem Titel „Fluorescence optical imaging is helpful in the decision for rituximab (RTX) re-therapy in patients with rheumatoid arthritis“ wurden zur Veröffentlichung eingereicht bei BMJ Open (open access journal) am 6. Dezember 2020 (Autoren: Schahrasad Lisa Ridha Ali, Anne-Marie Glimm, Gerd-Rüdiger Burmester, Paula Hoff, Gabriela Schmittat, Sandra Hermann, Marina Backhaus, Jens Klotsche, Sarah Ohrndorf).

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>6</b>
1.1	TABELLENVERZEICHNIS.....	6
1.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	6
<b>2</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b><u>KURZZUSAMMENFASSUNG</u></b> .....	<b>11</b>
3.1	DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG.....	11
3.2	ABSTRACT (IN ENGLISCH) .....	12
<b>4</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b> .....	<b>14</b>
4.1	DIAGNOSESTELLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS .....	14
4.2	THERAPIE-ALGORITHMUS DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS.....	16
4.3	ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....	21
<b>5</b>	<b><u>METHODEN</u></b> .....	<b>23</b>
5.1	VISITEN UND MEDIKATION .....	23
5.2	KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	23
5.2.1	DAS28 .....	23
5.3	LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	25
5.4	FRAGEBÖGEN.....	25
5.4.1	FFBH.....	25
5.4.2	HAQ.....	26
5.5	MODIFIZIERTER 7-GELENKE-ULTRASCHALL-SCORE (US7 SCORE).....	26
5.6	FLUORESZENZOPTISCHES VERFAHREN/ FLUORESCENCE OPTICAL IMAGING (FOI) (XIRALITE®).....	31
5.7	STATISTISCHE ANALYSE .....	34
<b>6</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b> .....	<b>35</b>

<b>6.1</b>	<b>GESAMTKOHORTE</b> .....	<b>35</b>
6.1.1	CHARAKTERISTIKA UND THERAPIE .....	35
6.1.2	KLINISCHE PARAMETER .....	39
6.1.3	FFBH UND HAQ .....	39
6.1.4	US7 SCORE .....	39
6.1.5	FOI.....	40
6.1.6	KORRELATIONEN BEZOGEN AUF KLINISCHE PARAMETER.....	40
6.1.7	KORRELATIONEN BEZOGEN AUF BILDGEBENDE VERFAHREN.....	40
<b>6.2</b>	<b>PATIENTEN MIT RE-THERAPIE:</b> .....	<b>46</b>
6.2.1	KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE PARAMETER.....	46
6.2.2	FFBH UND HAQ .....	46
6.2.3	US7 SCORE .....	46
6.2.4	FOI.....	46
6.2.5	MEDIKATION .....	47
6.2.6	VORHERSAGEWERT FÜR RTX RE-THERAPIE .....	50
<b>6.3</b>	<b>PATIENTEN OHNE RE-THERAPIE</b> .....	<b>53</b>
6.3.1	KLINISCHE PARAMETER .....	53
6.3.2	FFBH UND HAQ .....	53
6.3.3	US7 SCORE .....	53
6.3.4	FOI.....	53
6.3.5	MEDIKATION .....	54
<b>7</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b> .....	<b>57</b>
7.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	57
7.2	LIMITATIONEN.....	61
<b>8</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b> .....	<b>64</b>
<b>9</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>65</b>
<b>10</b>	<b><u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u></b> .....	<b>72</b>
<b>11</b>	<b><u>LEBENS LAUF</u></b> .....	<b>74</b>

**12 PUBLIKATIONSLISTE ..... 75**

**13 DANKSAGUNG ..... 76**

# 1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA von 2010 .....	15
Tabelle 2: EULAR-Kriterien zum Therapieansprechen .....	24
Tabelle 3: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter an Baseline und nach 12 Monaten bei allen Studienpatienten.....	41
Tabelle 4: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter an Baseline und nach 12 Monaten bei Patienten mit RTX Re-Therapie .....	48
Tabelle 5: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter zwischen Baseline und Untersuchung nach 6 Monaten .....	52
Tabelle 6: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter an Baselin und nach 12 Monaten bei Patienten ohne RTX Re-Therapie .....	54

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis.....	19
Abbildung 2: die in den DAS28 eingeschlossenen untersuchten Gelenke.....	24
Abbildung 3: Modifizierter US7 Score.....	27
Abbildung 4: a-d: Synovitis im GSUS .....	29
Abbildung 5: a-d: Synovitis im PDUS .....	30
Abbildung 6: Schematische Darstellung vom Xiralite-System .....	32
Abbildung 7: FOI-Befund eines Patienten mit RA – ohne Re-Therapie .....	33
Abbildung 8: Alter und Krankheitsdauer der Gesamtkohorte im Durchschnitt .....	36
Abbildung 9: Geschlechteraufteilung der Gesamtkohorte .....	36
Abbildung 10: Antikörperdiagnostik der Gesamtkohorte .....	37
Abbildung 11: Therapie mit bDMARD vor Studienbeginn .....	37
Abbildung 12: Aufteilung der Gründe für eine Therapieunterbrechung mit bDMARDs vor Studienbeginn.....	38

Abbildung 13: Zusätzliche Therapie der Studienpatienten zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten.....	38
Abbildung 14: Therapie mit csDMARDs im 12-Monatsverlauf mit Nennung der jeweils verwendeten Präparate .....	39
Abbildung 15 a-f: Verlauf klinischer, laborchemischer, funktioneller und bildgebender Parameter .....	45
Abbildung 16: FOI-Befund im PVM innerhalb eines Jahres nach RTX Therapie .....	47
Abbildung 17: Ergänzende Therapie bei RTX-Retherapierten im 12-Monatsverlauf ....	50
Abbildung 18: Ergänzende Therapie bei Patienten ohne RTX Re-Therapie im 12-Monatsverlauf .....	56

## 2 Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung

ACPA Autoantikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid, u.a. CCP-AK

ACR American College of Rheumatology

AU Astronomical unit, astronomische Einheit

AUC Area under the curve

B-Mode Brightness modulation, sonographisches Graustufenbild

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

CCD Charge-coupled detector/device

CE Conformité Européenne (frz. Europäische Konformität)

CRP C-reaktives Protein

DAS Disease Activity Score

DGRh Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

DIP Distales Interphalangealgelenk

DMARD Disease-modifying antirheumatic drug

bDMARD biological DMARD

boDMARDs biological originator DMARD

bsDMARD Biosimilar DMARD

csDMARD conventional synthetic DMARD

tsDMARD targeted synthetical DMARD

sDMARD synthetic DMARD

ESR Erythrocyte sedimentation rate

EULAR European League against Rheumatism

FFbH Funktionsfragebogen Hannover

FOI Fluorescence Optical Imaging

GS(US)/GS-Mode Greyscale (ultrasound), auch B-Mode (s.o.)

HAQ Health Assessment Questionnaire

ICG Indocyaningrün

Ig Immunglobuline

IL Interleukin

IP Interphalangealgelenk

IU/ml International Units pro Milliliter

KI Konfidenzintervall

LED Light-emitting diode, lichtemittierende Diode

MCP Metacarpophalangealgelenk

mg Milligramm

mm/h Millimeter pro Stunde

MRT Magnetresonanztomographie

MTP Metatarsophalangealgelenk

MTX Methotrexat

n Anzahl

NIR Near infrared

nm Nanometer

NSAID Nonsteroidal anti-inflammatory drug, Nicht steroidales Antirheumatikum

p Wahrscheinlichkeit, lat. probabilitas

PD-Mode/PDUS Power Doppler modulation/power Doppler ultrasound, Power-Doppler-Sonographie

PIP Proximales Interphalangealgelenk

PVM PrimaVistaModus

r Korrelationskoeffizient

RA Rheumatoide Arthritis

REFLEX Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA

RF Rheumafaktor

ROC Receiver Operating Characteristic

RTX Rituximab

SD Standardabweichung

STATA Statistik-Softwareprogramm

T Tesla

Tab. Tabelle

TNF Tumornekrosefaktor

TS Tenosynovitis

US Ultraschall

US7 Score 7-Gelenke-Ultraschall-Score

VAS Visuelle Analogskala

## 3 Kurzzusammenfassung

### 3.1 Deutsche Zusammenfassung

**Ziel:** In dieser prospektiven klinischen Beobachtungsstudie werden Patienten, die an einer Rheumatoiden Arthritis (RA) leiden, mit Rituximab (RTX) nach Versagen mit TNF- $\alpha$ -Blockern behandelt und über ein Jahr untersucht. Dabei wird die Antwort auf die Therapie mit Hilfe des fluoreszenzoptischen Bildgebungsverfahrens Xiralite® bewertet und mit den Ergebnissen klinischer und laborchemischer Parameter sowie mit der Gelenksonographie (US7 Score) verglichen und der Vorhersagewert für eine erneute RTX Therapie evaluiert.

**Methode:** Es wurden 31 Patienten mit RA vor (Baseline), 3, 6 und 12 Monate nach RTX-Gabe untersucht. Dabei wurden der Disease Activity Score 28 (DAS28), die globale Krankheitsaktivität aus Patientensicht (visuelle Analogskala VAS) 1-100 mm, der FFbH (Funktionsfragebogen Hannover) und HAQ (Health Assessment Questionnaire), das C-reaktive Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) als klinische und laborchemische Parameter bestimmt. Als bildgebende Verfahren wurden der modifizierte 7-Gelenke-Ultraschallscore (US7 Score) für die/den beschwerdeführende/n Hand/Fuß erhoben und das fluoreszenzoptische Verfahren (Xiralite®) für beide Hände eingesetzt. Eine RTX Re-Therapie erfolgte nach Beurteilung der EULAR-Response Kriterien, gemessen anhand des DAS28 und dem Ermessen des Arztes (verblindet zu den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren).

**Ergebnisse:** Alle Patienten (weiblich 77,4%, Durchschnittsalter  $60,1 \pm 11,4$ , Krankheitsdauer  $14,9 \pm 7,1$  Jahre) zeigten einen signifikanten Rückgang des DAS28 ( $p = 0,003$ ), der globalen Krankheitsaktivität aus Patientensicht ( $p = 0,001$ ), des CRP ( $p = 0,023$ ), des FFbH ( $p = 0,030$ ), des US7 Score für Synovitis im GS-Mode ( $p = 0,005$ ) und für Tenosynovitis im PD-Mode ( $p = 0,008$ ). 14 der 31 eingeschlossenen Patienten erhielten innerhalb eines Jahres eine Re-Therapie mit RTX. Patienten mit einer RTX Re-Therapie verbesserten sich nach 12 Monaten signifikant im DAS28 ( $\beta -0,08$ ; 95% CI  $-0,13$ ;  $-0,03$ ;  $p = 0,004$ ), der globalen Krankheitsaktivität aus Patientensicht ( $\beta -1,01$ ; 95% CI  $-1,98$ ;  $-0,04$ ;  $p = 0,042$ ) und zeigten eine signifikante Zunahme der Anreicherung mittels fluoreszenzoptischen Verfahrens (Xiralite®) im PrimaVistaMode (PVM;  $\beta 0,40$ ; 95% CI  $0,08$ ;  $0,71$ ;  $p = 0,013$ ). FOI im PVM zeigte mit einer AUC von  $0,78$  ( $p = 0,031$ ) neben dem US7

Synovitisscore im GS-Mode mit einer AUC von 0,73 ( $p = 0,049$ ), die höchsten Werte in der ROC-Analyse an, die mit einer Re-Therapie mit RTX assoziiert waren.

**Schlussfolgerung:** Das fluoreszenzoptische Verfahren (Xiralite®) im PVM und der US7 Score für Synovitis im GS-Mode zeigten sich als geeigneter Parameter, um die Notwendigkeit einer Re-Therapie mit Rituximab vorherzusagen.

### 3.2 Abstract (in Englisch)

**Objective:** In this prospective clinical study we treated patients affected with rheumatoid arthritis (RA) with RTX after insufficient response to TNF $\alpha$  and investigated them over one year. The therapy response was evaluated by US7 score and Fluorescence Optical Imaging (FOI, Xiralite®) and the results were compared to clinical parameters and evaluated for their predictive value for a RTX re-therapy.

**Methods:** 31 patients with established rheumatoid arthritis were examined before, 3, 6 and 12 months after RTX therapy. The clinical and laboratory parameters Disease Activity Score 28 (DAS28), patient global VAS (Visual Analogue Scale) 0-100 mm, FFbH (Funktionsfragebogen Hannover), HAQ (Health Assessment Questionnaire), C-reactive Protein and ESR (erythrocyte sedimentation rate) were collected. For the imaging procedure Ultrasound 7-Score (US7) of the clinically dominant hand and foot and the Fluorescence Optical Imaging (FOI) Xiralite® for both hands were examined. The need for RTX re-therapy was defined according to DAS28 response criteria according to EULAR and by decision of the treating rheumatologist (blinded to imaging data).

**Results:** All patients (female 77,4%, mean age  $60,1 \pm 11,4$ , disease duration  $14,9 \pm 7,1$ ) showed a significant decrease of DAS28 ( $p = 0,003$ ), patient global VAS ( $p = 0,001$ ), CRP ( $p = 0,023$ ), FFbH ( $p = 0,030$ ), US7 score for synovitis in GS-Mode ( $p = 0,005$ ) and for tenosynovitis in PD-Mode ( $p = 0,008$ ). 14 of the 31 included patients received a re-therapy with RTX within one year. The retreated patients had a significant decrease of DAS28 ( $\beta -0,08$ ; 95% CI  $-0,13$ ;  $-0,03$ ;  $p = 0,004$ ) and patient global VAS ( $\beta -1,01$ ; 95% CI  $-1,98$ ;  $-0,04$ ;  $p = 0,042$ ). A significant increase of FOI in Prima Vista Mode (PVM;  $\beta 0,40$ ; 95% CI  $0,08$ ;  $0,71$ ;  $p = 0,013$ ) could be determined. FOI in PVM showed the highest value via ROC analysis which was associated with a RTX re-therapy over one year with an AUC of 0,78 ( $p = 0,031$ ), followed by US7 score for synovitis in GS-Mode with an AUC of 0,73 ( $p = 0,049$ ).

**Conclusions:** US7 GS synovitis score and FOI in PVM seem to be able to discriminate between patients with and without need for RTX re-therapy better than clinical and laboratory parameters.

## 4 Einleitung

### 4.1 Diagnosestellung der Rheumatoiden Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Multisystemerkrankung. Sie umfasst verschiedene systemische Manifestationen, wobei der klinisch im Vordergrund stehende Befund die persistierende Gelenkentzündung ist, die üblicherweise periphere Gelenke in symmetrischer Verteilung betrifft (1, 2). Es kommt zu Arthritis, Tendosynovitis und Bursitis sowie zu Erosionen (Gelenkzerstörung) an den Gelenken (2).

Für die Diagnosestellung einer RA ist nach den ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien (ACR=American College of Rheumatology, EULAR=European League Against Rheumatism) nicht nur die Anzahl der von einer Synovitis betroffenen Gelenke, sondern auch die Rheumaserologie, wie Rheumafaktor (RF) und Autoantikörper gegen cyklisches citrulliniertes Peptid (ACPA), unspezifische Entzündungszeichen, wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Peptid (CRP) und die Dauer der Symptome wichtig (3). Bei dem Rheumafaktor handelt es sich im Allgemeinen um einen IgM- oder IgA-Autoantikörper der sich gegen den Fc-Teil von IgG richtet (1). Die alleinige Bestimmung der Rheumafaktoren bleibt oft unbefriedigend, da die Erkrankung nicht immer mit einem RF-Nachweis einhergeht und niedrigtitrige RF auch bei anderen Gelenkerkrankungen sowie Gesunden nachgewiesen werden können (3). IgG-Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide sind hochsensitive und -spezifische Serummarker der RA. Neben ihrer hohen Spezifität haben ACPA auch einen hohen prädiktiven Wert für einen erosiven Verlauf der Erkrankung (3). Unter Hinzunahme der RA-Klassifikationskriterien werden die genannten klinischen und laborchemischen Parameter in einem Punktesystem beurteilt. Für eine RA-Klassifikation sind  $\geq 6$  Punkte von 10 erforderlich (3). Folgende Tabelle stellt die ACR (American College of Rheumatology)-/EULAR (European League Against Rheumatism)-Klassifikationskriterien und die ihnen jeweils zugeordnete Punktezahl dar (3):

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

<b>ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA von 2010</b>		<b>Punkte</b>
A	<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 mindestens 1 kleines Gelenk)	5
B	<u>Serologie (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)</u>	
	Negative RF und negative CCP-AK	0
	Niedrig-positive RF oder niedrig-positive CCP-AK	2
	Hoch-positive RF oder hoch-positive CCP-AK	3
C	<u>Akute-Phase-Reaktion (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)</u>	
	Unauffälliges CRP und unauffällige BSG	0
	Erhöhtes CRP oder beschleunigte BSG	1
D	<u>Dauer der Beschwerden</u>	
	< 6 Wochen	0
	≥ 6 Wochen	1

\* große Gelenke: Schulter, Ellenbogen, Hüftgelenk, Knie, Fußknöchel + kleine Gelenke: Handwurzel-, Metacarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, Metatarsophalangealgelenke (3)

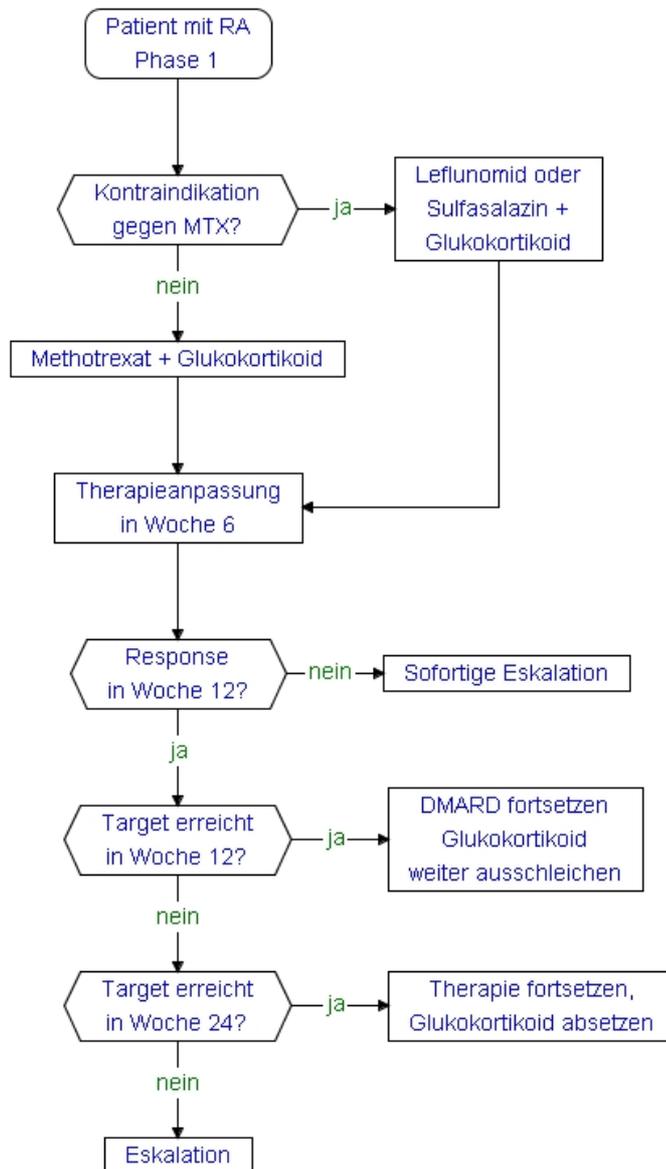
## 4.2 Therapie-Algorithmus der Rheumatoiden Arthritis

Ist die Diagnose einer Rheumatoiden Arthritis gestellt, sollte sofort eine frühe aggressive Therapie begonnen werden, um Gelenkschäden und Funktionseinbußen zu verhindern, die bereits in der frühen Phase der Erkrankung entstehen (2).

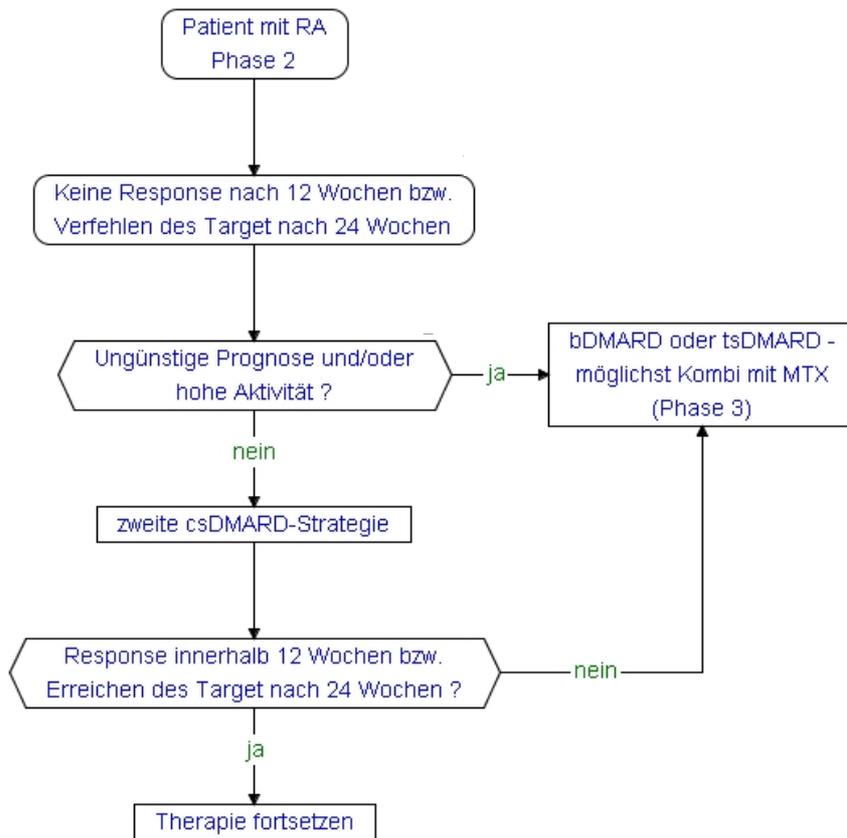
Die medikamentöse Therapie der RA umfasst unterschiedliche Arzneimittelgruppen. Eine Gruppe besteht aus nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID), die die Symptome des lokalen Entzündungsprozesses unterdrücken. Diese Mittel sind zwar schnell wirksam, beeinflussen die Progression der Erkrankung aber nur minimal (1, 2). Eine weitere Gruppe wird durch den Einsatz von oralen Glukokortikoiden (1, 2) gebildet. Neben der Hemmung der Entzündungsreaktion ergeben sich Hinweise, dass eine niedrig dosierte orale Glukokortikoidgabe die Entwicklung und das Fortschreiten von Gelenkdestruktionen verzögern kann (1, 2). Zusätzlich verstärkt der Gebrauch von niedrig dosierten Glukokortikoiden die protektive Wirkung von krankheitsmodifizierenden Substanzen, wie zum Beispiel Methotrexat, auf die Knochenzerstörung (1). Die dritte Gruppe schließt die krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD = Disease-modifying antirheumatic drug) ein (1). Diese Medikamente haben die Fähigkeit, die erhöhten Spiegel der Akute-Phase-Proteine zu reduzieren und den Entzündungsprozess und die Gelenkdestruktion zu beeinflussen (1). DMARDs lassen sich unterteilen in sDMARDs (synthetic DMARDs) und bDMARDs (biological DMARDs). Die synthetischen DMARDs bestehen aus zwei Gruppen csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) - hierzu gehören die Substanzen Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin (4, 5) - und tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs) – hierzu zählen Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib. Die bDMARDs unterteilen sich in boDMARDs (biological originator DMARDs: Abatacept, Rituximab, Anakinra, Tocilizumab, TNF- $\alpha$  Inhibitoren) und in bsDMARDs (Biosimilar-DMARDs: Infliximab-, Etanercept-, Adalimumab-, Rituximab-Biosimilars). Es lassen sich in der Therapie der RA drei Phasen unterscheiden. Ist in der ersten Phase nach Beginn einer Therapie mit Methotrexat oder bei bestehenden Kontraindikationen mit Sulfasalazin oder Leflunomid - kombiniert mit Glukokortikoiden - nach 6 Monaten keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht, beginnt die zweite Phase des Therapiealgorithmus (1, 4, 5). Bei ungünstigen Prognosefaktoren, wie erhöhte RF- und ACPA-Werte, hohe Krankheitsaktivität und früh vorhandene Gelenkschäden, werden csDMARDs kombiniert angewandt. Sollten ungünstige Prognosefaktoren vorhanden sein oder eine Kombination aus csDMARDs nicht wirksam sein, erfolgt je nach Zulassungsaufgabe eine

Kombinationstherapie aus einem bDMARD oder tsDMARD und MTX, wenn möglich (Phase 3 des Therapiealgorithmus) (4, 5). Zu den Biologika, die als Ersttherapie eingesetzt werden, gehören die TNF- $\alpha$  Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab (4, 5). Der Wechsel auf ein anderes Biologikum kann bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit nach drei bis sechs Monaten erfolgen. Bei partiellem Ansprechen nach zwölf Wochen kann ein Abwarten sinnvoll sein, weil sich bei einigen Patienten ein verzögertes Therapieansprechen zeigt; dies ist für die einzelnen Substanzen gemäß ihres Wirkprofils individuell zu handhaben (4). Nach Versagen der Biologika-Ersttherapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren zeigen Abatacept, ein Inhibitor der T-Zellaktivierung, Tocilizumab, ein Antikörper gegen Interleukin 6, sowie Rituximab eine gute Wirksamkeit (4).

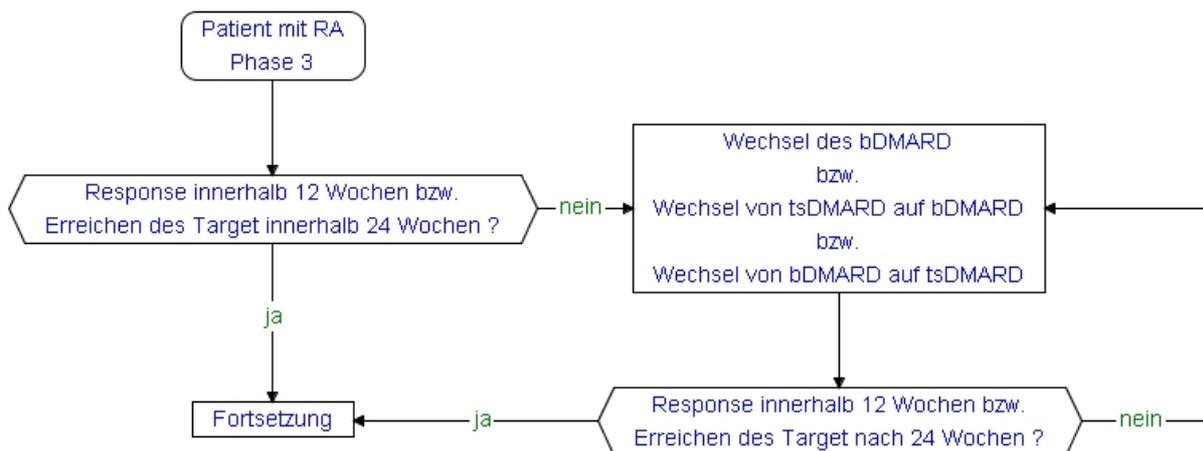
Abbildung 1 zeigt zusammenfassend den Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis auf (4):



a)



b)



c)

Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis

a) Phase 1. b) Phase 2. c) Phase 3. DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs; csDMARD = conventional synthetic DMARD; tsDMARD = targeted syntehtical DMARD; bDMARD = biological DMARD

Rituximab (Handelsname: MabThera®) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD20-Antigen von Prä-B-Zellen und ausgereiften B-Zellen richtet und somit zur Depletion der B-Zellen führt (6-9). B-Zellen erfüllen wichtige Funktionen, wie Antigenpräsentation und Antikörperproduktion, wenn sie sich zu Plasmazellen differenziert haben (6-8).

Rituximab (RTX) ist in Europa seit 1998 für die Therapie von Erwachsenen zugelassen, die an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, zugelassen (7, 10).

Im Jahr 2006 erhielt das Medikament die EU-Zulassung für die RA, nachdem die sogenannte REFLEX-Studie (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA) (8) den Erfolg von RTX für die RA aufzeigte (7, 9). In dieser multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie, an der insgesamt 520 Patienten teilnahmen, zeigte sich nach einer Behandlung mit RTX und Methotrexat nach 24 Wochen eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität der Patienten (8).

Nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie von 2013, basierend auf Ergebnissen einer Konsensusgruppe aus internationalen Experten auf dem Gebiet der RA, ist RTX in einer Dosis von 2 x 1000mg in einem Abstand von zwei Wochen intravenös zu verabreichen (7, 9, 10). Eine erneute Gabe sollte nach 24 Wochen erfolgen, wenn diese Patienten zuvor auf RTX mit einer DAS28 (Disease Activity Score 28) Verbesserung von  $> 1,2$  angesprochen haben und entweder eine erneute Krankheitsaktivität besteht ( $\text{DAS28} > 3,2$ ) oder nach einem initialen Ansprechen wieder eine Zunahme der Krankheitsaktivität (Anstieg  $\text{DAS28} > 0,6$ ) beobachtet wird (7, 9). In einer Studie, die für diese Empfehlung bedeutend war, wurde gezeigt, dass eine Re-Therapie nur dann effektiv war, wenn Patienten auf die Ersttherapie mit RTX angesprochen hatten, im Gegensatz zu den Patienten, die schon bei Ersttherapie keine klinische Besserung zeigten (11).

Es ist jedoch unklar, ob die für eine RTX Re-Therapie empfohlenen Intervalle zu einer optimalen Kontrolle des Krankheitsverlaufs führen, da sie schließlich sehr variabel sind, wenn sie, wie durch die Konsensusgruppe 2007 (9) beschlossen, nach der klinischen Krankheitsaktivität (DAS28) bewertet werden (6). Da diese jedoch dem subjektiven Einfluss des Patienten und des Untersuchers unterliegt, wurden zur Objektivierung der Vorhersage für die Re-Therapie mit RTX in einer Studie von 2009 23 RA-Patienten mit

RTX behandelt und am ersten Tag der Therapie und sechs Monate später mittels B-Mode- und Farbdoppler-Sonografie an den zweiten bis fünften Metacarpophalangeal- (MCP) und proximalen Interphalangealgelenken (PIP) beider Hände untersucht (6). Während die Bewertung der Farbdopplersonografie zu diesem Zeitpunkt als nicht abschließend geklärt werden konnte, erbrachte die B-Mode-Sonografie den Nachweis einer reduzierten Synovialhyperplasie und einer verbesserten Krankheitsaktivität nach einer Therapie mit Rituximab (6). Außerdem bekräftigte dieser Befund die bekannten positiven Effekte einer B-Zell-Depletion bei RA-Patienten (6).

Eine weitere Methode zur Darstellung entzündlicher Gewebsveränderungen i.B. der Hände ist das fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren (Fluorescence Optical Imaging = FOI) (12). Es handelt sich hierbei um das Bildgebungssystem Xiralite X4 (mivenion GmbH, Berlin Deutschland), das 2009 die Zulassung in der EU erhielt (12). Fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren basieren auf den Prinzipien der Fotografie (12, 13). Hierbei erreicht der Signalverstärker Indocyaningrün (ICG) eine starke Anreicherung in entzündetem Gewebe im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufgrund der erhöhten Dichte der Gefäße auf mikrovaskulärem Level, der erhöhten Kapillarpermeabilität oder des erhöhten kapillaren Blutflusses (12). Das fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren zeigte in vorangehenden Studien gute Korrelationen mit der MRT und dem Ultraschall im Erkennen einer Synovitis (12, 14, 15).

### **4.3 Zielsetzung der Arbeit**

Wie in der Einleitung näher ausgeführt ist es bisher unklar, ob die für eine RTX Re-Therapie empfohlenen Intervalle zu einer optimalen Kontrolle des Krankheitsverlaufs führen, wenn sie ausschließlich nach der klinischen Krankheitsaktivität (DAS28) bewertet werden. Da der DAS28 insbesondere durch die Einbeziehung der visuellen Analogskala einem subjektiven Einfluss unterliegt, ist der Einsatz objektiver Verfahren zur Vorhersage einer Re-Therapie mit Rituximab sinnvoll. Als ein solches objektives Verfahren könnte sich das fluoreszenzoptische Verfahren anbieten. Das Ziel dieser prospektiven Studie ist es daher, die Fähigkeit des fluoreszenzoptischen Verfahrens (Xiralite®) für die Unterscheidung der Patienten mit und ohne Bedarf einer Re-Therapie mit Rituximab zu untersuchen. Hierfür werden in der vorliegenden Studie das fluoreszenzoptische

Verfahren (Xiralite®) und der 7-Gelenke-Ultraschall-Score (US7-Score) als bildgebende Verfahren untersucht und mit klinischen und laborchemischen Parametern verglichen.

## **5 Methoden**

### **5.1 Visiten und Medikation**

Die Patienten wurden in der Rheumatologischen Fachambulanz der Charité am Campus Mitte in Berlin klinisch, per Ultraschall (US7 Score) und Fluoreszenzoptischer Bildgebung (FOI) am Tag vor der ersten Rituximabgabe und 3, 6 und 12 Monate danach untersucht. Rituximab wurde den Patienten intravenös mit einer Dosis von 2 x 1000mg in einem Abstand von zwei Wochen verabreicht. Die Genehmigung für die Studie erfolgte durch die lokale Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (EA 1/193/10).

### **5.2 Klinische Untersuchungen**

#### **5.2.1 DAS28**

Es wurde der DAS28 zur Bestimmung der Krankheitsaktivität vor dem Therapiezyklus mit RTX (Baseline) und 3, 6 und 12 Monate danach erhoben. Er errechnet sich aus der globalen Bewertung des Patienten hinsichtlich seiner Krankheitsaktivität unter Verwendung der visuellen Analogskala (VAS 1-100 mm) (16), aus dem Wert der BSG bzw. CRP (in dieser Studie wurde ausschließlich die BSG zur Berechnung des DAS28 verwendet), und der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, wobei 28 Gelenke untersucht werden (Abbildung 2) (17, 18).

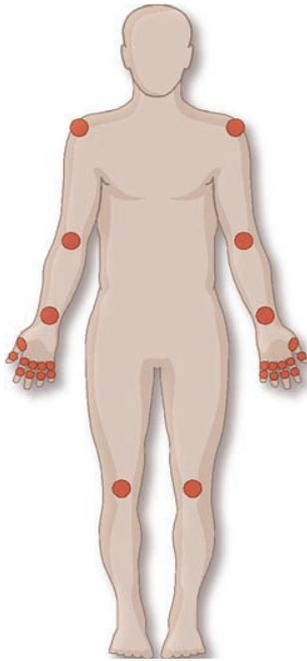


Abbildung 2: die in den DAS28 eingeschlossenen untersuchten Gelenke

(17)

Der DAS28 lässt sich wie folgt einteilen (19, 20):

DAS28  $\leq$  3,2: geringe Krankheitsaktivität

DAS28  $>$  3,2 bis  $\leq$  5,1: moderate Krankheitsaktivität

DAS28  $>$  5,1: hohe Krankheitsaktivität

Ein Therapieansprechen mithilfe des DAS28 wird nach den EULAR-Kriterien folgendermaßen unterteilt (20):

Tabelle 2: EULAR-Kriterien zum Therapieansprechen

DAS28	DAS28 Verbesserung im Vergleich zur Baseline		
	$> 1,2$	$> 0,6$ bis $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 3,2$	gut	moderat	ausbleibend
$> 3,2$ bis $\leq 5,1$	moderat	moderat	ausbleibend
$> 5,1$	moderat	ausbleibend	ausbleibend

(20)

## 5.3 Laborchemische Untersuchungen

Außerdem wurden die Laborwerte CRP, BSG (vor dem Therapiezyklus mit RTX und nach 3, 6 und 12 Monaten), RF und CCP-Ak (nur Baseline) analysiert. Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein im Blutplasma, welches bei Entzündungen ansteigt. Als normal gelten Werte unter 5 mg/l (21). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit gibt an, wie schnell sich Blutkörperchen vom Blutplasma innerhalb einer Stunde absetzen. Der Normalwert für unter 50-jährige beträgt bei Frauen unter 20 mm/h, bei Männern unter 15 mm/h und für über 50-jährige bei Frauen unter 30 mm/h und Männern unter 20 mm/h (22). Der CCP-Ak ist ein gegen cyclisches citrulliniertes Peptid gerichteter IgG-Ak (1, 23). Eine Erhöhung liegt bei mehr als 20 IU/ml vor (23).

## 5.4 Fragebögen

### 5.4.1 FFbH

Zur Erfassung der körperlichen funktionellen Kapazität der Patienten im Alltag wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt der FFbH (Funktionsfragebogen Hannover) und HAQ (Health Assessment Questionnaire) erfasst. Der Selbsteinschätzungfragebogen FFbH, der in Deutschland entwickelt wurde, zeigte eine hohe Übereinstimmung mit dem international gebräuchlichen HAQ (24). Im FFbH wurden 12 Items bewertet, die u.a. das Aufheben und Tragen von Gegenständen, die Körperpflege und das Gehen beinhalten. Die Patienten können zwischen drei Antwortmöglichkeiten wählen, wofür dementsprechend ein bis drei Punkte berechnet werden (25, 26):

ein Punkt für die Antwort „Ja“,

zwei Punkte für die Antwort „Ja, aber mit Mühe“

drei Punkte für „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“

Mithilfe folgender Formel ergibt sich dann die Funktionskapazität:

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

Drei Abstufungen lassen sich anschließend unterscheiden in:

100-80% = normale Funktionskapazität

60-80% = mäßige Funktionskapazität

<60% = relevante Funktionsbeeinträchtigung

#### **5.4.2 HAQ**

Mit dem HAQ werden acht Bereiche beurteilt: Aufstehen, Gehen, Ankleiden, Essen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und weitere Aktivitäten (27). Eine Skala von 0 bis 3 wird für den Grad der Behinderung eingesetzt (27):

0 = keine Behinderung

1 = mit leichten Schwierigkeiten

2 = mit großen Schwierigkeiten

3 = unmögliches Ausführen der Tätigkeit

Zusätzlich wird angekreuzt, ob Hilfsmittel oder fremde Hilfe benötigt werden; ist dies der Fall und der Grad der Behinderung beträgt weniger als 2, werden 2 Punkte hinzuaddiert (28). Schließlich wird ein Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten für den jeweiligen Funktionsbereich ermittelt. Es können sich Werte zwischen 0 und 3 ergeben; je niedriger der Wert, desto besser die alltägliche Funktionalität.

#### **5.5 Modifizierter 7-Gelenke-Ultraschall-Score (US7 Score)**

Sowohl die B-Mode- als auch die farbkodierte Power-Doppler-Sonographie wurden standardisiert mittels US7 Score vor dem Therapiezyklus mit RTX (Baseline) und nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt. Bei dem verwendeten US7 Score werden das zweite und dritte Metacarpophalangealgelenk (MCP2+3), das zweite und dritte proximale Interphalangealgelenk (PIP2+3), das Handgelenk – jeweils der klinisch dominant (hinsichtlich Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung) erkrankten Hand – und das zweite und fünfte Metatarsophalangealgelenke (MTP2+5) des klinisch dominant erkrankten Fußes sonografisch untersucht (29-32).

**Ultraschall im B-Mode (Grey-Scale Ultrasound = GSUS) und PD-Mode (Power Doppler Ultrasound = PDUS)**

Das Handgelenk wurde von dorsal, palmar und ulnar auf eine Synovitis und Tenosynovitis im GS- und PD-US untersucht. Dazu wird die Ultraschallsonde parallel zu den Sehnen des Musculus extensor digitorum (dorso-median) in Orientierung zum dritten Finger aufgesetzt. Für die Untersuchung des Handgelenks von palmar wurde die Sonde parallel zum Nervus medianus (palmo-median) in Orientierung zum dritten Finger und von ulnar parallel zur Sehne des Musculus extensor carpi ulnaris platziert (29).

MCP2+3 und PIP2+3 wurden dorsal und palmar auf eine Synovitis im GS- und PD-US untersucht. Zeichen einer Tenosynovitis wurden auf Höhe der MCP2+3 von palmar erfasst. Erosionen wurden am MCP2+3 sowie PIP2+3 von dorsal und palmar sowie zusätzlich radial am MCP2 untersucht (29-32).

MTP2+5 wurden auf eine Synovitis von dorsal und auf Erosionen von dorsal und plantar und beim MTP5 zusätzlich von lateral (fibular) untersucht (29-32).

Folgende Abbildung (Abb.3) stellt zusammenfassend das Vorgehen bei der Untersuchung an den sieben Gelenken (US7 Score) dar (29):

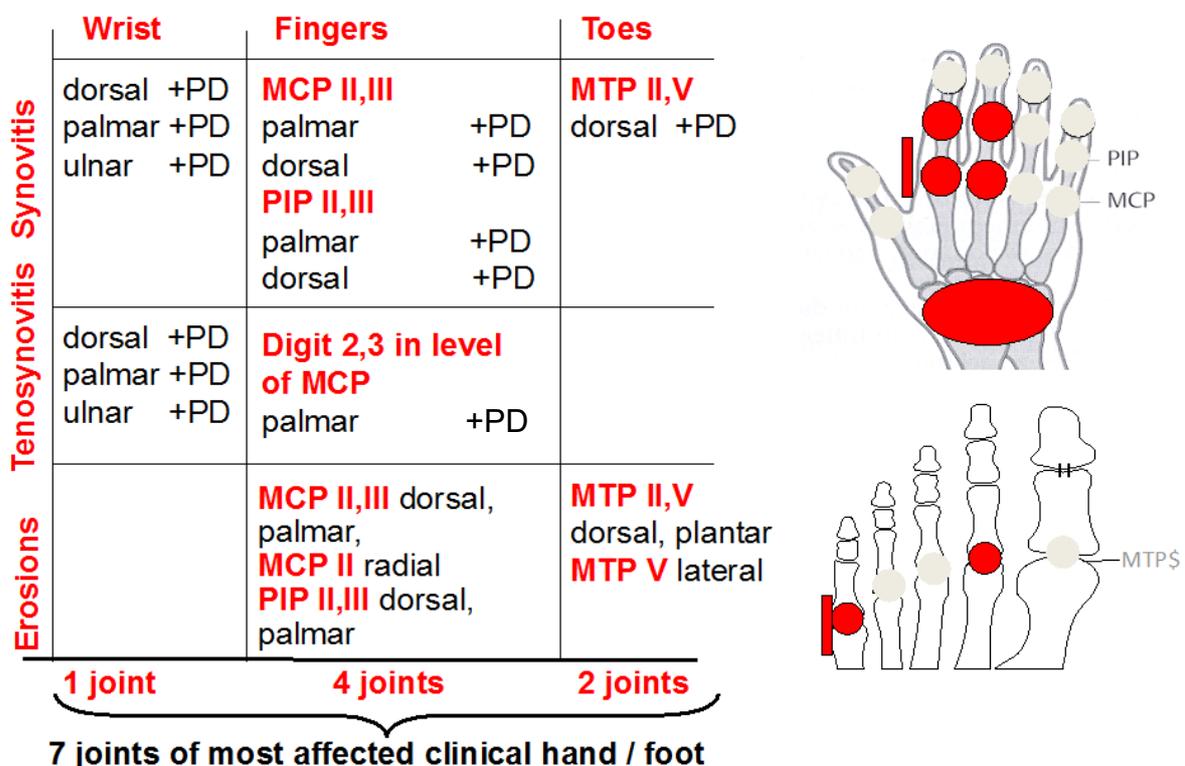


Abbildung 3: Modifizierter US7 Score

GSUS und PDUS wird für die Untersuchung auf Synovitis, Tenosynovitis und Erosionen des Handgelenks (wrist), der MCP2,3-, PIP2,3- und MTP2,5-Gelenke von dorsal, palmar, ulnar und plantar durchgeführt (adaptiert an 29).

Die Synovitis wird im B-Mode semiquantitativ beurteilt (0 = Synovitis nicht vorhanden, 1 = milde, 2 = moderate, und 3 = schwere Synovitis). Der Grad 1 beschreibt ein schmales echoarmes oder echofreies Areal unter der Gelenkkapsel. Beim Grad 2 ist eine Distension der Gelenkkapsel, also eine Kapselanhebung aufgrund von Gelenkerguss / synovialer Proliferation, sichtbar (28). Grad 3 beschreibt eine starke Distension der Gelenkkapsel (29-32).

Die Tenosynovitis und die Erosion wurden qualitativ beurteilt (vorhanden = 1 oder nicht vorhanden = 0) (29-32). Die Erosion wird als eine Unterbrechung der Knochenoberfläche in zwei senkrechten Ebenen definiert (29). Die Tenosynovitis stellt sich als ein echoarmes oder echofreies Areal mit oder ohne Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Sehnenscheide dar.

Die semiquantitativen Befunde der PDUS-Aktivität für eine Synovitis sowie Tenosynovitis werden folgendermaßen bewertet (29, 33):

Grad 0 = kein intraartikuläres Farbsignal

Grad 1 = bis zu drei Farbsignale oder zwei einzelne und ein konfluierendes Farbsignal in der intraartikulären Fläche

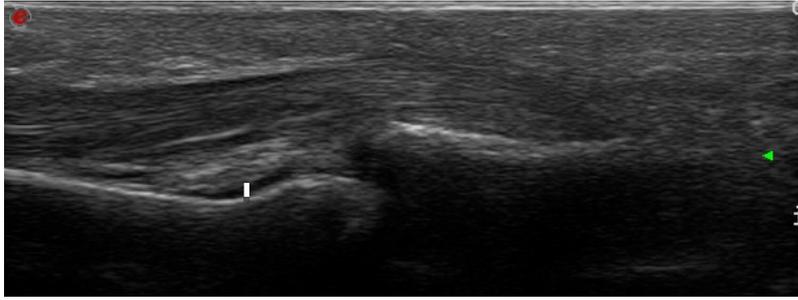
Grad 2 = mehr als drei Farbsignale, die weniger als 50% der intraartikulären Fläche ausfüllen

Grad 3 = mehr als 50% der intraartikulären Fläche sind mit Farbsignalen ausgefüllt

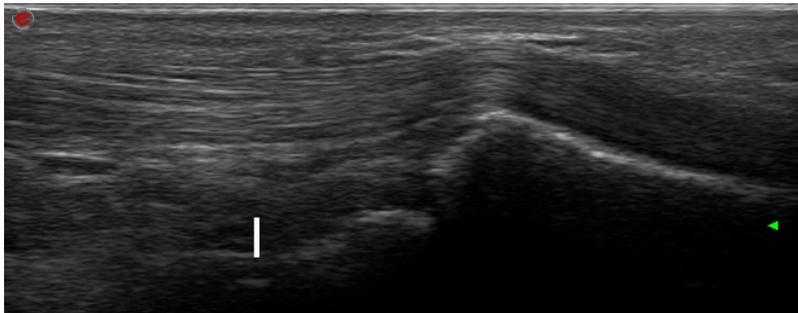
Die Abbildungen 4 und 5 zeigen einige Ultraschallbilder der Patienten aus dieser Studie, die die unterschiedlichen Schweregrade einer Synovitis, Tenosynovitis oder Erosion im GSUS und PDUS verdeutlichen (34):



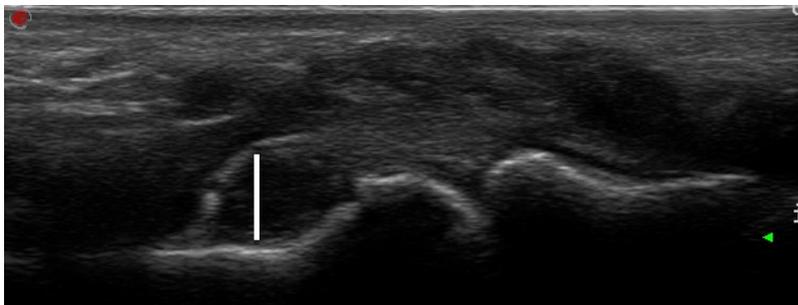
a) MCP3: Synovitis Grad 0 (palmare Ansicht)



b) PIP3: Synovitis Grad 1 (palmare Ansicht)

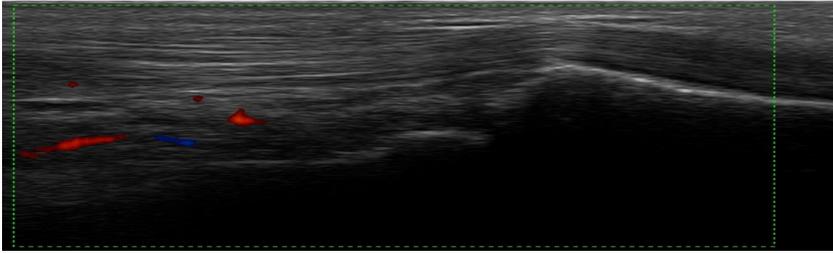


c) MCP3: Synovitis Grad 2 (palmare Ansicht)

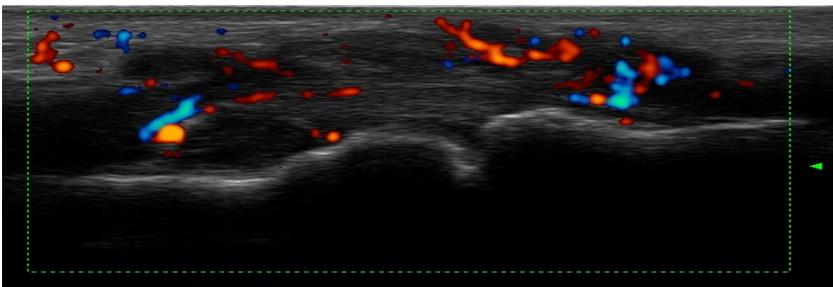


d) PIP2: Synovitis Grad 3 (palmare Ansicht)

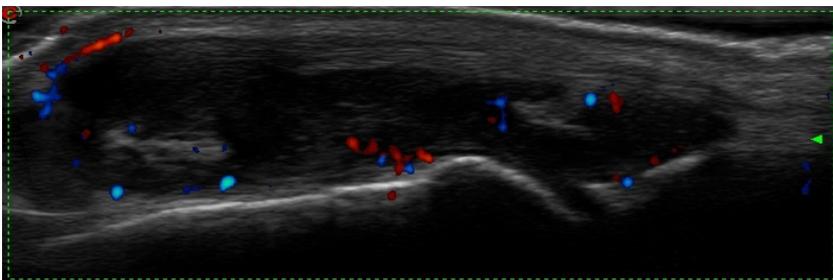
Abbildung 4: a-d: Synovitis im GSUS (34)



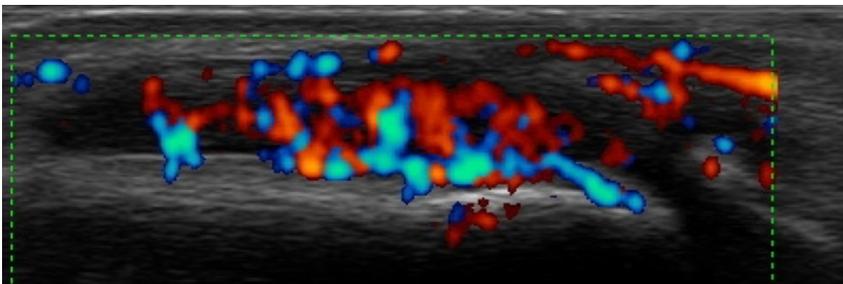
a) MCP3: Synovitis im power Doppler Grad 0 (palmar Ansicht; Signal nicht in der Gelenkkapsel, sondern im subtendinösen Gewebe)



b) PIP3: Synovitis im power Doppler Grad 1 (palmar Ansicht)



c) PIP2: Synovitis im power Doppler Grad 2 (dorsale Ansicht)



d) PIP2: Synovitis im power Doppler Grad 3 (dorsale Ansicht) (35: Figure 1B)

Abbildung 5: a-d: Synovitis im PDUS (34, 35)

Für den einzelnen Patienten wurde ein Summenscore über alle sieben untersuchten Gelenke (US7 Score) jeweils aus den Werten für die Synovitis im GSUS (0-39), für die Synovitis im PDUS für (0-39), für die Tenosynovitis im GSUS (0-5), für die Tenosynovitis im PDUS (0-15) sowie für Erosionen im GSUS (0-14) gebildet. Die Ultraschalluntersuchung für jeden Patienten dauerte 10-20 Minuten, wobei die Dokumentation mit inbegriffen war (29).

## **5.6 Fluoreszenzoptisches Verfahren/ Fluorescence Optical Imaging (FOI) (Xiralite®)**

Die durch die FOI erfolgten Aufnahmen wurden vor Beginn der RTX-Therapie (Baseline), 3, 6 und 12 Monate danach durchgeführt. Dabei wurden 30 Gelenke bewertet (Handgelenk, MCP 1-5, PIP 2-5, IP, DIP 2-5 beider Hände). Der Ablauf der Untersuchung gestaltet sich folgendermaßen: die Hände werden auf eine vorgeformte Ablage aufgelegt. LEDs beleuchten die Hände mit einer Wellenlänge von ca.  $\lambda = 740$  nm von dorsal an. Eine intravenöse Gabe des ICGs von 0,1mg/kg Körpergewicht wird zehn Sekunden nach Untersuchungsbeginn appliziert (12, 14). Der Fluorophor wird dabei angeregt und Licht einer anderen Wellenlänge emittiert (12). Dies wird von einem charge-coupled detector (CCD), einer hoch auflösenden NIR (near infrared)-sensitiven Kamera, aufgenommen (Abbildung 6) (12, 14). Innerhalb von sechs Minuten werden 360 Bilder erstellt. Das Summenbild aus den ersten 240 Bildern ergibt das Bild im PrimaVistaMode (PVM). In der zweiten Vorgehensweise werden alle 360 Bilder in drei Phasen unterteilt.

Ein Farbkonzept zur Beurteilung der Gelenke wird hierbei verwendet, wie folgt: Blau stellt keine, türkis eine niedrige, grün eine geringere als die mittlere, gelb eine höhere als die mittlere und rot und weiß eine hohe Signalintensität dar (12).

Durch den Mittelungsprozess im PVM können Signale, die über einen langen Zeitraum schwach sind, durch Aufsummierung abgebildet werden, und Signale, die von kurzer Dauer und großer Intensität sind, gedämpft dargestellt werden. Charakteristische Signale beim Anfluten, der Verteilung und dem Abfluten sind im PVM gleichzeitig zu sehen. Das Helligkeitsfenster (Gain) im PVM sollte sich zwischen 20.000 bis 50.000 Einheiten (AU) befinden und es sollte eine deutliche Farbanreicherung in den Fingerbeeren oder in einem der Gelenke zu sehen sein. Erscheint dies nicht so, muss innerhalb des Fensters

von 20.000 bis 50.000 AU nachjustiert werden. Die anschließende Einstellung der drei Phasen sollte im gleichen Gain erfolgen (12). In Phase 1 wurde für das Handgelenk und jeweils jeden Digitus beider Hände die Sekunde eingestellt (fingerweise Einstellung), in der der Farbstoff in den Fingerbeeren anflutete. Es wird genau die Sekunde eingestellt, kurz bevor der Farbstoff (gelb-, rot-, oder weißfarbig) beginnt, aus den Fingerbeeren abzufluten. In Phase 2 wurde ebenfalls die Sekunde für das Handgelenk und jeden Finger einzeln eingestellt, in der das Abfluten des Farbstoffs die Signalintensität einzelner Strukturen jedes Fingers erkennen lässt. Die Farbe in den Fingerbeeren sollte rot sein und über keinen Weißanteil mehr verfügen. In der Phase 3 erfolgte wie in den vorangehenden Phasen eine fingerweise Auswertung. In der Einstellung für die dritte Phase sollte in den Fingerbeeren kein Rotanteil mehr sichtbar sein.

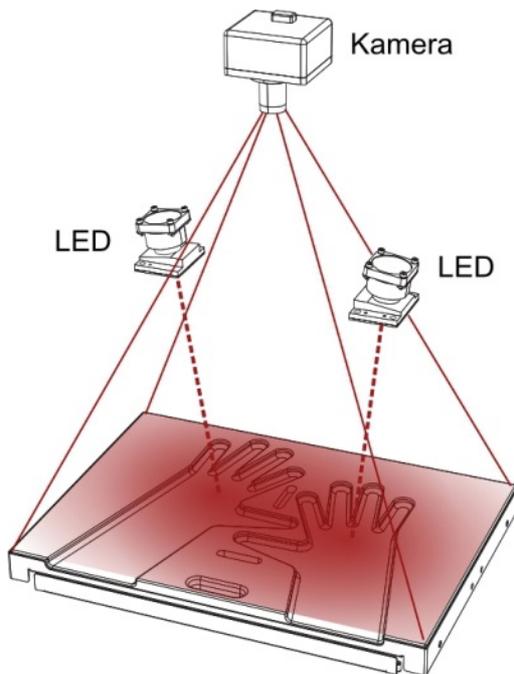


Abbildung 6: Schematische Darstellung vom Xiralite-System

Beide Hände werden auf einer Schublade mit vorgeformter Handauflage abgelegt. Hochleistungs-LEDs leuchten das Sichtfeld mit dunkel-rottem Licht an, während ein spezialisiertes digitales Kamerasystem (charge-coupled device) die Fluoreszenz im nahinfraroten Spektrum aufzeichnet (14).

Ein semiquantitativer Score zur Beurteilung der Gelenke wurde mit Bewertung der Form, Farbintensität und Größe der betroffenen Fläche verwendet (12, 14):

Grad 0 = 0% der gelenkbezogenen Fläche betroffen, Farbe betrug gelb oder grün, keine Form der Farbanreicherung erkennbar

Grad 1 = weniger als 25% der gelenkbezogenen Fläche betroffen, Farbe betrug gelb oder rot und gelb gepunktet, Form des Farbsignals weder kreisrund noch breit angereichert

Grad 2 = 25-50% der gelenkbezogenen Fläche, rote kreisrunde Farbstoffanreicherung

Grad 3 = über 50% der gelenkbezogenen Fläche, breite flächig rote Farbstoffanreicherung mit zentraler weißer Fläche (Kokarde)

Hieraus ergibt sich ein Summenscore (fluorescence optical imaging activity score, FOIAS) über alle ausgewerteten Gelenke (Skala: 0-90) jeweils für das PVM und die drei Phasen (Phase 1-3) (12).

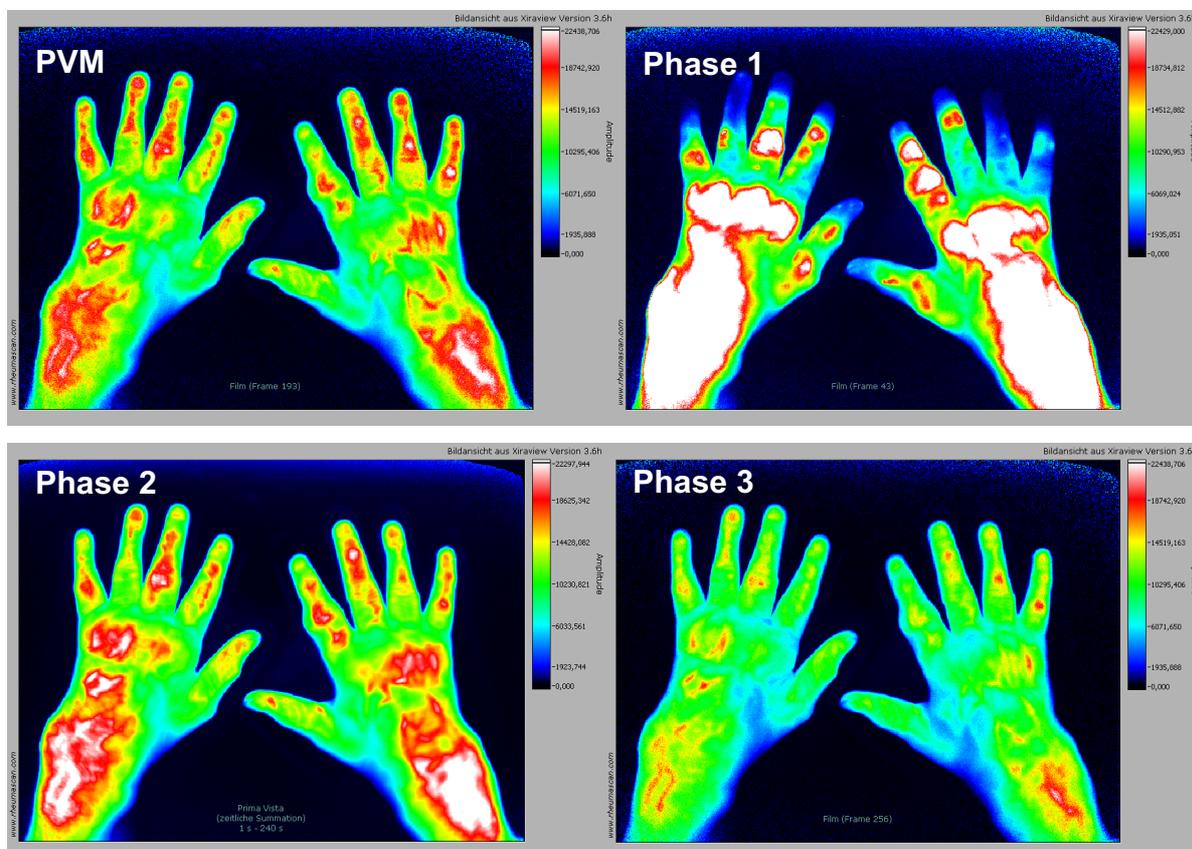


Abbildung 7: FOI-Befund eines Patienten mit RA – ohne Re-Therapie

Phase 1 zeigt deutlich die fokal erhöhten Signalintensitäten vor dem ersten Anstieg der Signalintensitäten in den Fingerbeeren (36)

## 5.7 Statistische Analyse

Das Datenmanagement und die statistischen Analysen wurden mittels STATA 12.1 vollzogen. Deskriptive Statistiken kamen zum Einsatz, um die Verteilung der in der Studie erfassten Parameter zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten darzustellen. Die Veränderung der erhobenen Parameter über den Untersuchungszeitraum von 12 Monaten wurde mittels gemischten linearen Modellen analysiert. Diese Analysen wurden für die gesamte Kohorte und separat für die Patienten mit RTX Re-Therapie und für diejenigen ohne RTX Re-Therapie durchgeführt. Die Stärke dieses Ansatzes besteht darin, dass Patienten mit fehlenden Messwerten an einzelnen Untersuchungszeitpunkten von der Analyse nicht ausgeschlossen werden. Für den Vergleich der Parameter zwischen den Patienten mit und ohne RTX Re-Therapie wurde der Mann Whitney-U-Test angewandt. Die Assoziation zwischen den klinischen Parametern, US7 Score und FOI wurde mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten geschätzt. Die Wahrscheinlichkeit einer Re-Therapie mit RTX im Follow-up wurde mit logistischen Regressionsmodellen mit den unabhängigen Parametern DAS28, US7 Score und FOI modelliert. Auf der Grundlage dieser Modelle wurde die Area under the curve (AUC) ermittelt. Die AUC beschreibt den prädiktiven Wert der Parameter DAS28, US7 Score und FOI für die Vorhersage einer RTX Re-Therapie im Follow-up. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0.05$  festgelegt.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Gesamtkohorte

#### 6.1.1 Charakteristika und Therapie

Für die Studie wurden im Zeitraum von Februar 2013 und Oktober 2015 31 Patienten zur Baseline untersucht, 29 dieser Patienten nach 3 und 28 nach 6 und 12 Monaten. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 60 Jahre (Durchschnittsalter 60,1 Jahre, SD 11,4 Jahre) (s. Abb. 8). Es gab 7 männliche und 24 weibliche Teilnehmer (s. Abb. 9), deren durchschnittliche Krankheitsdauer 15 Jahre (Mittelwert 14,9 Jahre, SD 7,1 Jahre) betrug (s. Abb. 8). 96,8% der Patienten wiesen eine Rheumafaktorpositivität und 93,6% eine Anti-CCP-Positivität vor (s. Abb. 10). Eine Therapie mit Biologika vor dem Einsatz von Rituximab erfolgte bei 28 Patienten, wobei sowohl TNFalpha-Blocker als auch IL-6 und IL-1-Rezeptorblocker zum Einsatz kamen. Am häufigsten verwendet wurden Etanercept und Adalimumab (jeweils 58,1% der Patienten). 17 Patienten (54,8%) wurden vor Studienbeginn bereits mit RTX behandelt. Bei 32,1% der Patienten wurden Infliximab, gefolgt von Tocilizumab (19,4%), Anakinra (20,4%), Abatacept (12,9%), Certolizumab (9,7%) und Golimumab (6,5%) eingesetzt (s. Abb. 11). Gründe für das Absetzen der Therapien waren zu 40% ein Nichtansprechen, zu 46,7% eine unerwünschte Arzneimittelreaktion, zu 46,7% keine ausreichende Wirkung und zu 16,7% eine Kontraindikation der Therapie (s. Abb. 12). Zusätzlich kamen innerhalb des beobachteten Zeitraums bei allen Patienten weniger begleitende Therapien wie NSAIDs, Glukokortikoide und csDMARDs zum Einsatz (NSAIDs zur Baseline: 71,0% (n=22), nach 12 Monaten: 64,3%; Glukokortikoide zur Baseline: 87,1% (mittlere Dosis: 6,2 mg), nach 12 Monaten: 75% (mittlere Dosis: 3,8 mg); DMARDs zur Baseline: 61,3%, nach 12 Monaten: 50,0%) (s. Abb. 13). An csDMARDs kamen zu Beginn der Studie bei 29,1% der Patienten MTX, bei 12,9% Leflunomid, bei 6,5% Sulfasalazin, bei 9,7% Hydroxychloroquin und bei 3,2% Azathioprin zum Einsatz. Nach 12 Monaten sank die Anzahl der Patienten, die csDMARDs erhielten, ab (MTX: 25%, Leflunomid: 10,7%, Sulfasalazin: 3,6%, Hydroxychloroquin 7,1%, Azathioprin 3,6%) (s. Abb. 14).

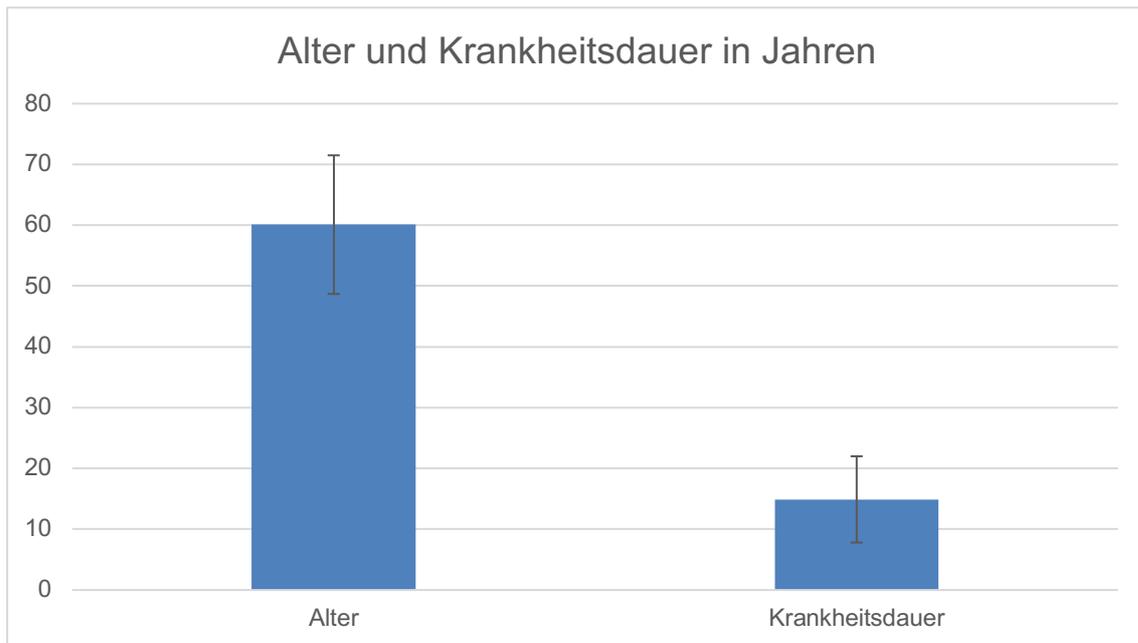


Abbildung 8: Alter und Krankheitsdauer der Gesamtkohorte im Durchschnitt (dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung)

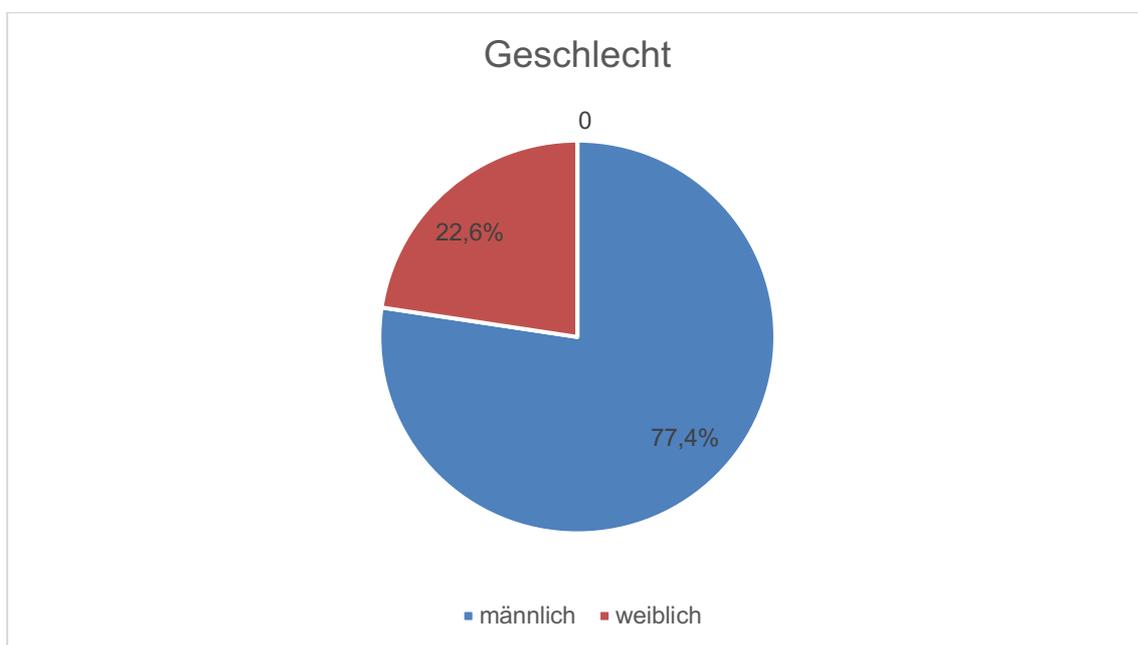


Abbildung 9: Geschlechteraufteilung der Gesamtkohorte

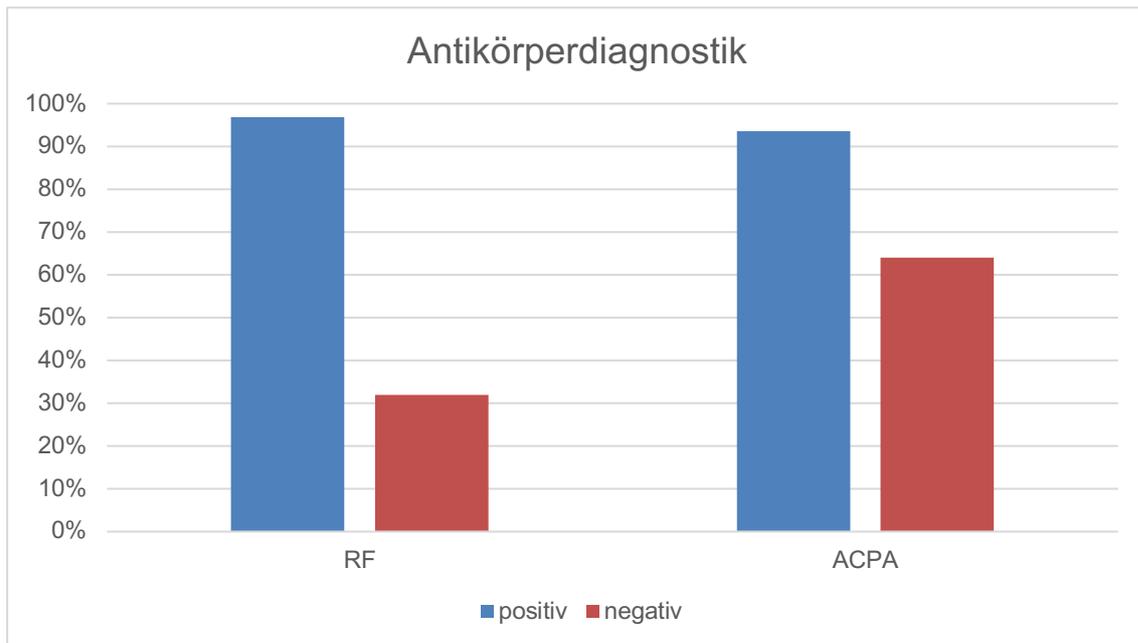
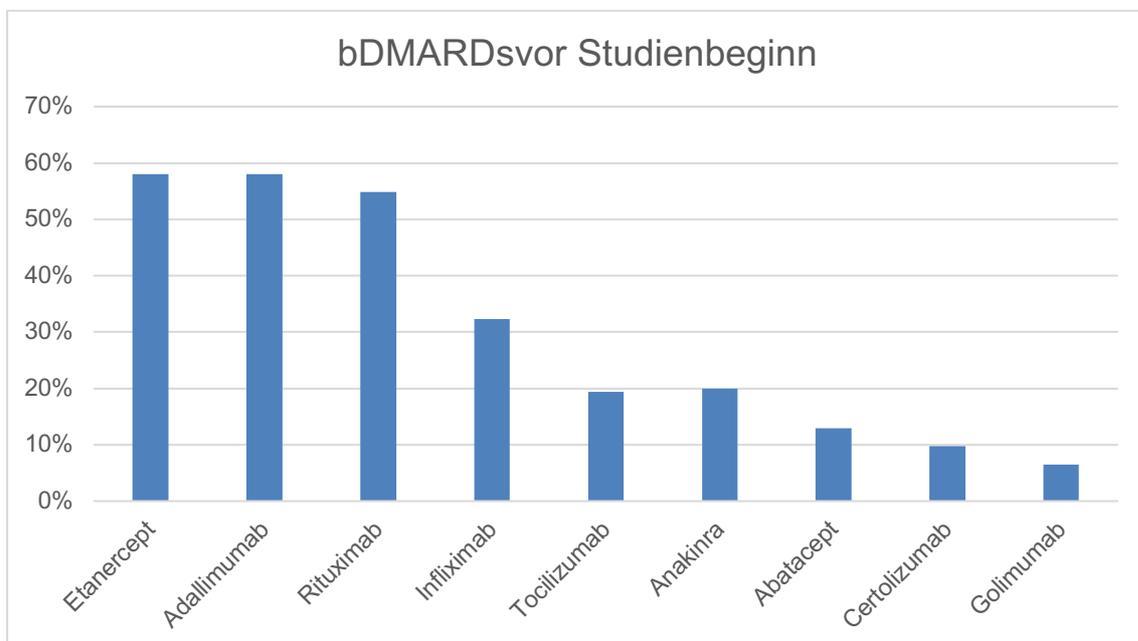


Abbildung 10: Antikörperdiagnostik der Gesamtkohorte

RF = Rheumafaktor; ACPA = Autoantikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid

Abbildung 11: Therapie mit bDMARD vor Studienbeginn

bDMARD = biological DMARD



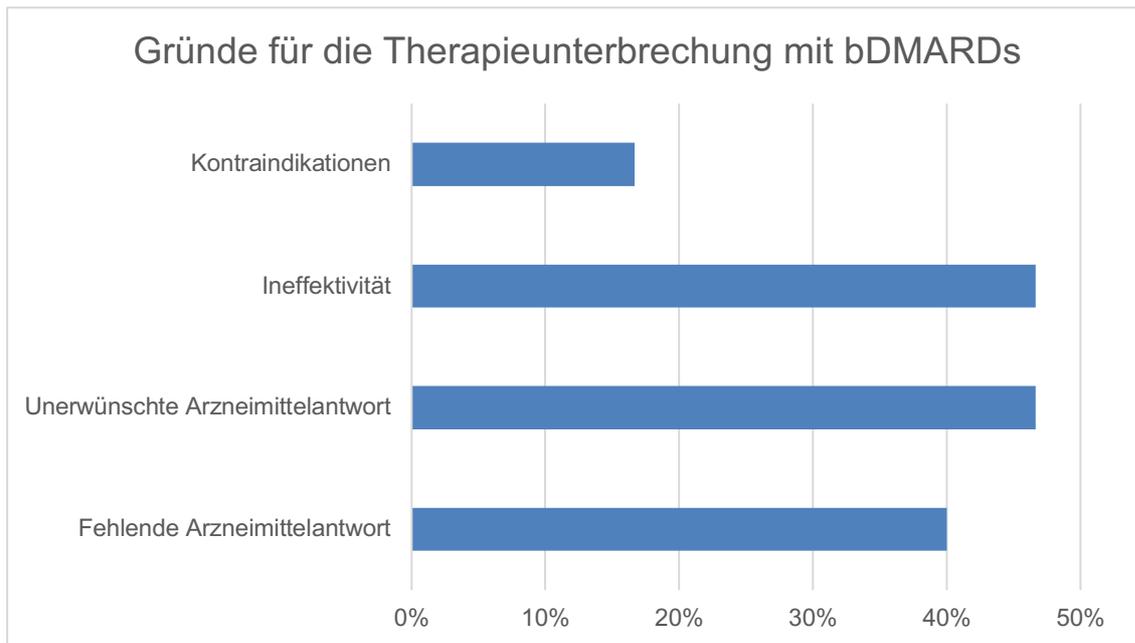


Abbildung 12: Aufteilung der Gründe für eine Therapieunterbrechung mit bDMARDs vor Studienbeginn  
 bDMARD = biological DMARD

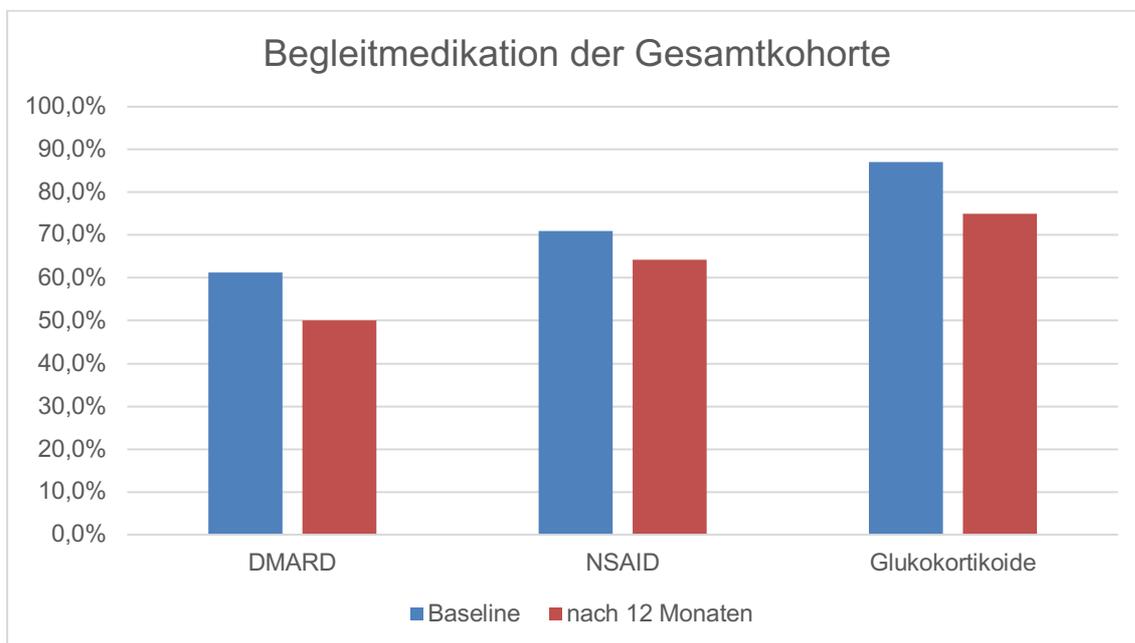


Abbildung 13: Zusätzliche Therapie der Studienpatienten zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten  
 DMARD = Disease-modifying antirheumatic drugs; NSAID = Nonsteroidal anti-inflammatory drug

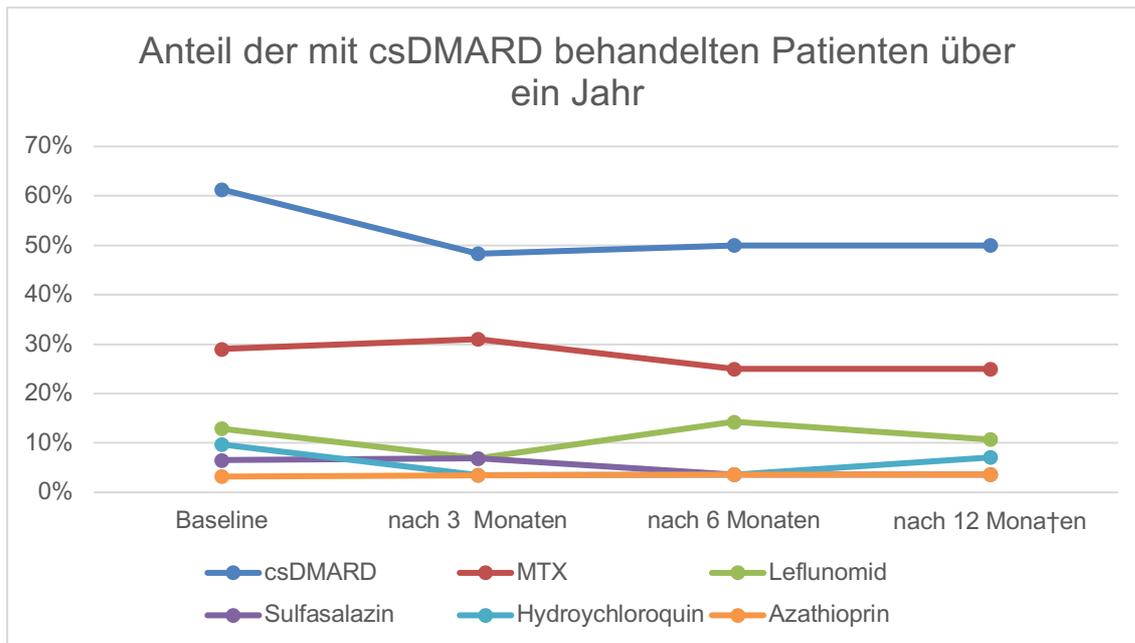


Abbildung 14: Therapie mit csDMARDs im 12-Monatsverlauf mit Nennung der jeweils verwendeten Präparate  
 csDMARD = conventional synthetic DMARD; MTX = Methotrexat

### 6.1.2 Klinische Parameter

In der Gesamtkohorte kam es nach einem Jahr zu einer signifikanten Abnahme der Parameter DAS28 (Mittelwert  $\pm$  SD von  $5,1 \pm 1,2$  auf  $4,3 \pm 1,1$ ;  $p = 0,003$ ) (s. Abb. 15a), globales Patientenurteil VAS (Mittelwert  $\pm$  SD von  $54,8 \pm 17,2$  mm auf  $41,3 \pm 16,2$  mm;  $p = 0,001$ ) (s. Abb. 15b) und CRP (Mittelwert  $\pm$  SD von  $10,7 \pm 9,6$  mg/l auf  $5,7 \pm 8,0$  mg/l;  $p = 0,023$ ) (s. Abb. 13c). Die BSG fiel ebenfalls ab (Mittelwert  $\pm$  SD von  $33,0 \pm 23,0$  mm/h auf  $27,7 \pm 21,6$  mm/h;  $p = 0,380$ ) (s. Tab. 3).

### 6.1.3 FFbH und HAQ

Wie der FFbH zeigte, kam es zu einer signifikanten Zunahme der körperlichen Funktionalität der Patienten innerhalb des untersuchten Jahres (Mittelwert  $\pm$  SD von  $59,9 \pm 20,5$  auf  $67,3 \pm 16,3$ ;  $p = 0,030$ ; Skala: 0-100%) (s. Abb. 15d). Der Wert des HAQ zeigte keine Änderung (Mittelwert  $\pm$  SD von  $1,7 \pm 1,3$  auf  $1,6 \pm 1,0$ ; Median gleichbleibend bei 1,5;  $p = 0,157$ ). (s. Tab. 3)

### 6.1.4 US7 Score

Unter den bildgebenden Verfahren kam es während eines Jahres zu einem signifikanten Rückgang im US7 GS-Synovitiscore im Mittelwert von 13,3 (SD  $\pm$  7,7) auf 9,7 (SD  $\pm$  6,6) ( $p = 0,005$ ) (s. Abb. 15e). Auch der US7 GS-Tenosynovitiscore (Mittelwert  $\pm$  SD von

1,4 ± 1,6 auf 0,8 ± 1,2; p=0,059) und US7 PD- Synovitis score (Mittelwert ± SD von 4,8 ± 4,5 auf 2,8 ± 3,7; p = 0,093) und signifikant für US7 PD-Tenosynovitis score (Mittelwert ± SD von 1,3 ± 2,6 auf 0,5 ± 1,6; p = 0,008) zeigten einen Abfall (s. Abb. 15f). Der US7 Score für Erosionen ist über den untersuchten Zeitraum stabil geblieben (Mittelwert ± SD bei 3,3 ± 2,4; p = 0,375) (s. Tab. 3).

### **6.1.5 FOI**

Während es zu einem Anstieg im FOI PVM kam (Mittelwert ± SD von 9,8 ± 6,9 auf 13,2 ± 9,8; p = 0,111), kam es im FOI in der Phase 1 (Mittelwert ± SD von 9,1 ± 11,1 auf 4,8 ± 9,7; p = 0,704) zu einem Abfall. In der Phase 2 (Mittelwert ± SD von 31,8 ± 15,2 auf 30,1 ± 15,6; p = 0,182) und 3 (Mittelwert ± SD von 10,4 ± 8,6 auf 9,0 ± 7,2; p = 0,537) sanken die Werte leichtgradig (s. Tab. 3).

### **6.1.6 Korrelationen bezogen auf klinische Parameter**

Die klinischen Parameter DAS28 und BSG zeigten einen positiven Korrelationskoeffizienten während des untersuchten Jahres mit  $r = 0,62$  ( $p < 0,05$ ) zur Baseline und  $r = 0,67$  nach 12 Monaten. Diese Parameter sanken zuerst und stiegen zum letzten Untersuchungszeitpunkt an. Zusätzlich konnte ein positiver Korrelationskoeffizient zwischen der Reduktion der Parameter BSG und CRP während eines Jahres festgestellt werden mit  $r = 0,62$  zur Baseline ( $p < 0,05$ ) und  $0,44$  nach der letzten Visite. Die Fragebögen HAQ and FFbH korrelierten negativ und stellten eine Verbesserung während der 12 untersuchten Monate dar (Baseline:  $r = -0,74$  ( $p < 0,05$ ), nach 12 Monaten:  $r = -0,85$  ( $p < 0,05$ )).

### **6.1.7 Korrelationen bezogen auf bildgebende Verfahren**

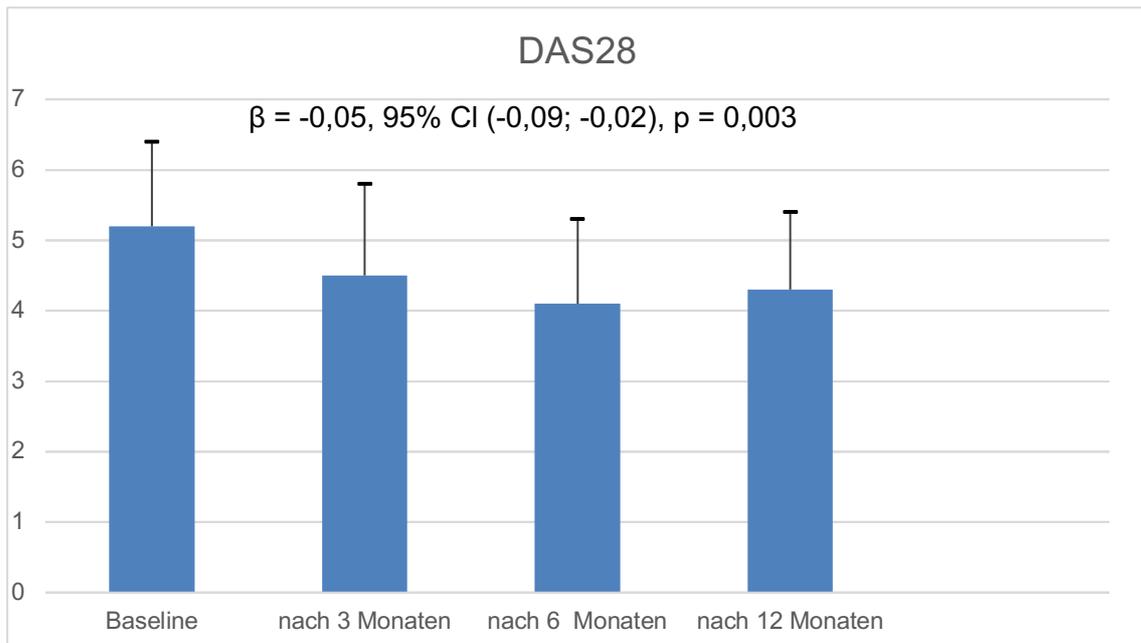
Positive Korrelationen zeigten sich in der Reduktion der Parameter US7 GS-Synovitis score und PD-Synovitis score (Baseline:  $r = 0,75$  ( $p < 0,05$ ), nach 12 Monaten:  $r = 0,49$  ( $p < 0,05$ )), sowie der Parameter US7 Score für GS Tenosynovitis und PD Tenosynovitis (Baseline:  $r = 0,8$ , nach 12 Monaten:  $r = 0,5$  ( $p < 0,05$ )), und der FOI Werte in Phase 2 und 3 mit  $r = 0,85$  ( $p < 0,05$ ) zur Baseline und  $r = 0,87$  ( $p < 0,05$ ) nach 12 Monaten. Außerdem korrelierten der US7 Score PD Synovitis und FOI in der Phase 3 signifikant positiv miteinander (Baseline:  $r = 0,45$  ( $p < 0,05$ ), nach 12 Monaten:  $r = 0,39$  ( $p < 0,05$ )).

Tabelle 3: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter an Baseline und nach 12 Monaten bei allen Studienpatienten

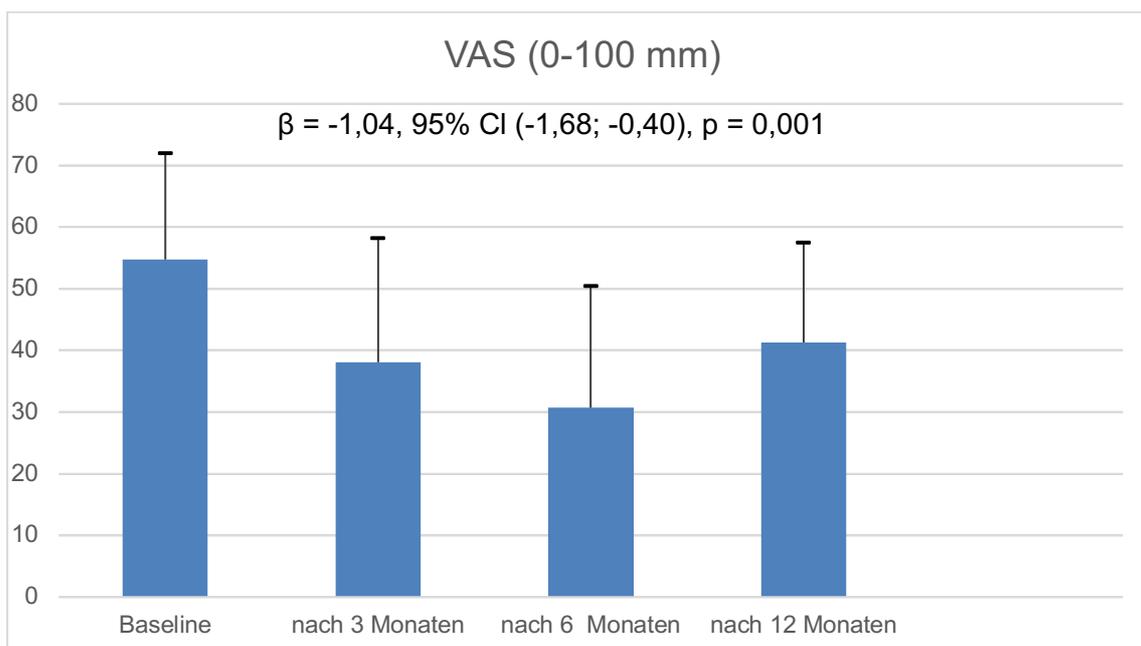
Parameter	Baseline Mittelwert $\pm$ SD Median	Nach 12 Monaten Mittelwert $\pm$ SD Median	$\beta$ 95% CI p-Wert <sup>+</sup>
DAS28	5,1 $\pm$ 1,2 5,1	4,3 $\pm$ 1,1 4,2	-0,05, -0,09; -0,02 0,003 <sup>+</sup>
VAS	54,8 $\pm$ 17,2 50,0	41,3 $\pm$ 16,2 42,5	-1,04, -1,68; -0,40 0,001 <sup>+</sup>
BSG	33,0 $\pm$ 23,0 28,0	27,7 $\pm$ 21,6 21,5	-0,25 -0,80; 0,30 0,380
CRP	10,7 $\pm$ 9,6 10,2	5,7 $\pm$ 8,0 2,2	-0,35 -0,66; -0,05 0,023 <sup>+</sup>
HAQ	1,7 $\pm$ 1,3 1,5	1,6 $\pm$ 1,0 1,5	-0,02 -0,04; 0,01 0,157
FFbH	59,9 $\pm$ 20,5 58,3	67,3 $\pm$ 16,3 69,5	0,51 0,05; 0,97 0,030 <sup>+</sup>
US7 GS Synovitisscore	13,3 $\pm$ 7,7 12,0	9,7 $\pm$ 6,6 7,5	-0,19 -0,32; -0,06 0,005 <sup>+</sup>
US7 GS Tenosynovitisscore	1,4 $\pm$ 1,6 1,0	0,8 $\pm$ 1,2 0,0	-0,03 -0,06; 0,00 0,059
US7 PD Synovitisscore	4,8 $\pm$ 4,5 4,0	2,8 $\pm$ 3,7 1,0	-0,08 -0,17; 0,01 0,093

US7 PD Tenosynovitis score	1,3 ± 2,6 0,0	0,5 ± 1,6 0,0	-0,05 -0,08; -0,01 0,008 <sup>+</sup>
US7 Erosions score	3,3 ± 2,4 3,0	3,0 ± 2,3 3,0	-0,02 -0,05; 0,02 0,375
FOI PVM	9,8 ± 6,9 8,5	13,2 ± 9,8 12,0	0,15 -0,04; 0,35 0,111
FOI P1	9,1 ± 11,1 6,0	4,8 ± 9,7 1,0	-0,06 -0,37; 0,25 0,704
FOI P2	31,8 ± 15,2 29,5	30,1 ± 15,6 29,0	-0,15 -0,37; 0,07 0,182
FOI P3	10,4 ± 8,6 10,0	9,0 ± 7,2 8,5	-0,05 -0,21; 0,11 0,537

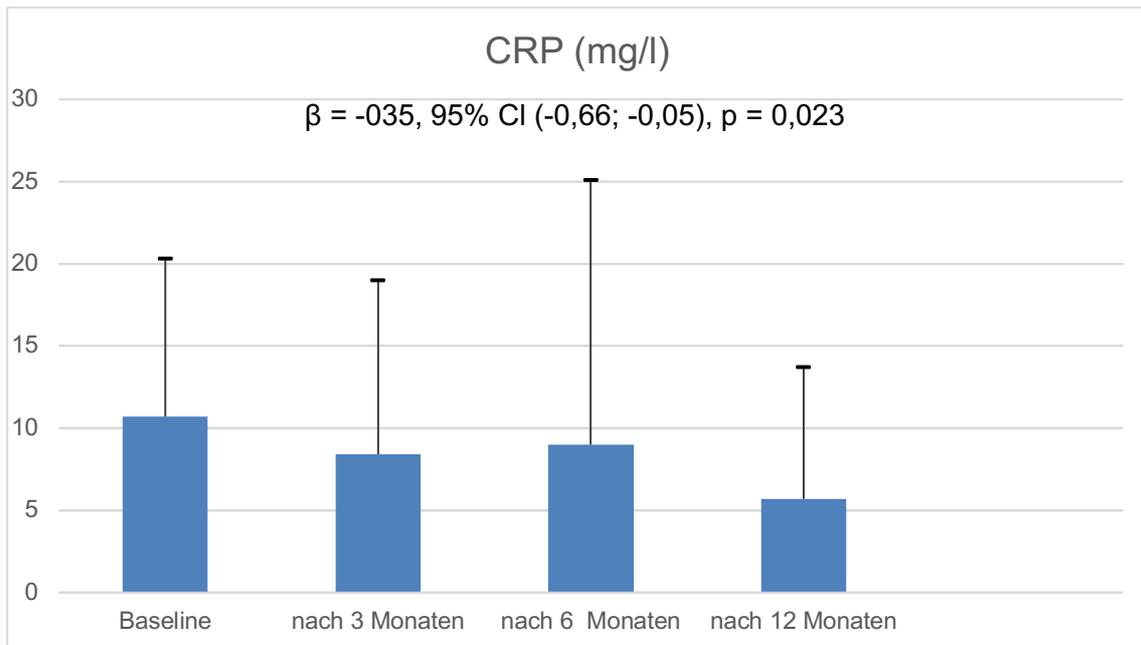
Beta-Veränderung nach 12 Monaten; 95% Konfidenzintervall; +p-value = signifikante Änderung im 12-Monatsverlauf ( $p < 0,05$ ); DAS28 = Disease Activity Score 28; VAS = globales Patientenurteil auf einer visuellen Analogskala (0-100 mm); CRP = C-reaktives Protein (mg/l); BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h); US7 = Ultraschall seven joint score; GS = Greyscale; PD = power Doppler; FOI = Fluorescence Optical Imaging; PVM = Prima Vista Mode; FOI P1,2,3 = FOI Phase 1,2,3.



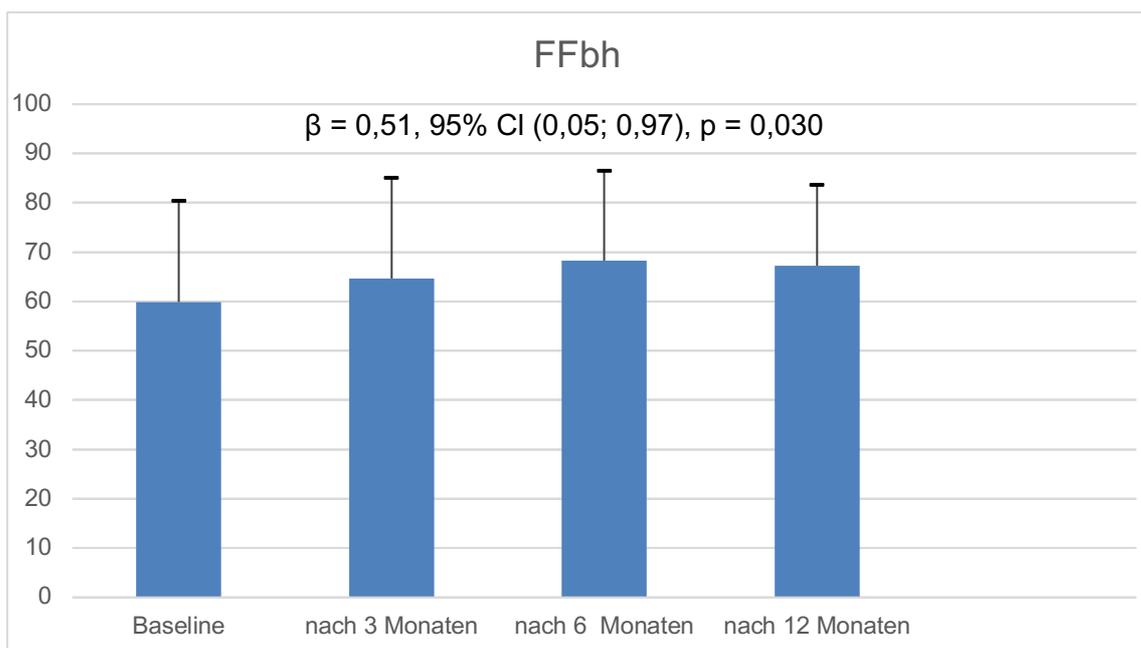
a)



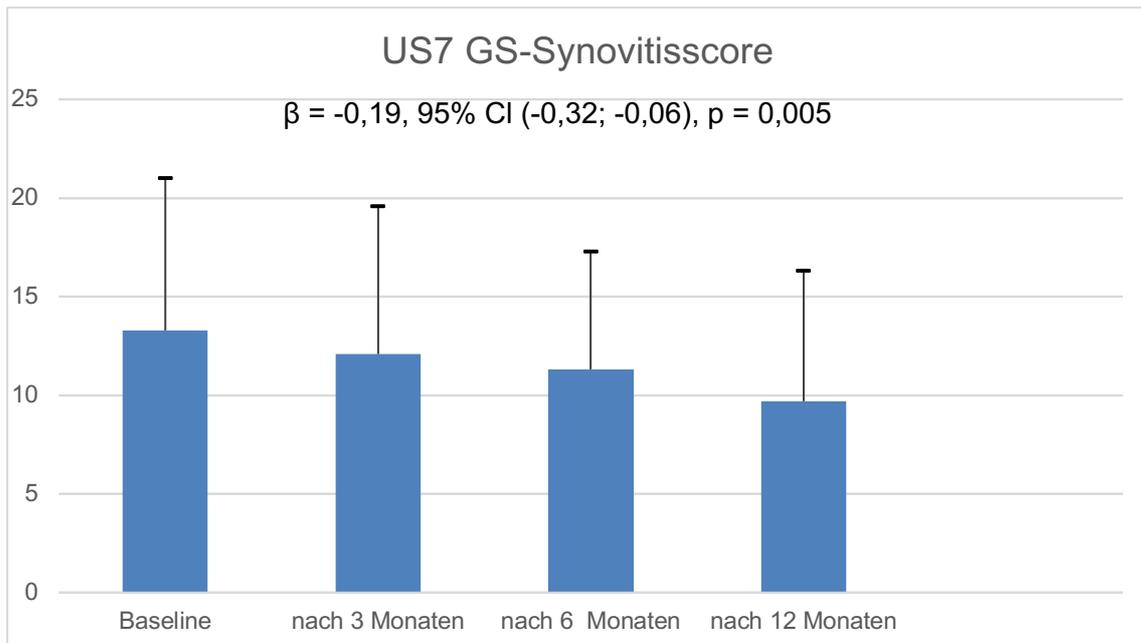
b)



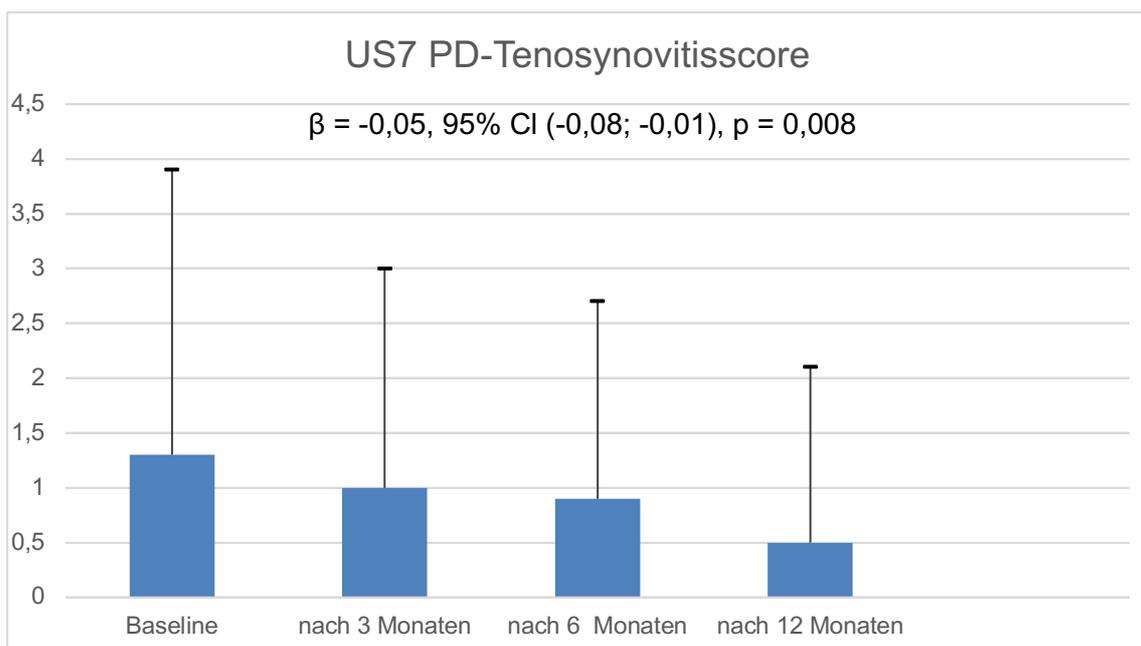
c)



d)



e)



f)

Abbildung 15 a-f: Verlauf klinischer, laborchemischer, funktioneller und bildgebender Parameter (mit signifikanter Veränderung) innerhalb des Untersuchungszeitraums (dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen)

## 6.2 Patienten mit Re-Therapie:

14 (45,2%) der 31 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Re-Therapie mit RTX innerhalb von 12 Monaten. Dies erfolgte anhand der Messung der DAS28 Aktivität und der Einschätzung der Untersucher. Drei Patienten erhielten nach sechs, vier nach sieben, fünf nach neun und zwei nach zehn Monaten eine RTX Re-Therapie.

### 6.2.1 Klinische und laborchemische Parameter

Der Parameter DAS28 und die auf der visuellen Analogskala angegebenen Werte sanken signifikant (Mittelwert  $\pm$  SD DAS28 zur Baseline  $5,1 \pm 1,0$ , nach 12 Monaten  $3,9 \pm 0,8$ ;  $p = 0,004$ ; Mittelwert  $\pm$  SD VAS zur Baseline  $59,6 \pm 14,1$  mm, nach 12 Monaten  $45 \pm 13,0$  mm;  $p = 0,042$ ). Die BSG zeigte ebenfalls einen Abfall (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline:  $28,6 \pm 22,5$  mm/h, nach 12 Monaten  $17,6 \pm 9,0$  mm/h;  $p = 0,293$ ). Der CRP-Wert fiel bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt im 12. Monat ab (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline:  $7,5 \pm 8,4$  nach 12 Monaten  $4,4 \pm 5,0$ ;  $p = 0,153$ ) (s. Tab. 4).

### 6.2.2 FFbH und HAQ

Der FFbH und leichtgradig der HAQ wiesen eine Verbesserung der Funktionalität innerhalb des untersuchten Jahres (FFbH: Mittelwert  $\pm$  SD von  $59,9 \pm 18,3$  auf  $66,3 \pm 16,7$ ;  $p = 0,113$ ; HAQ: Mittelwert  $\pm$  SD von  $1,7 \pm$  auf  $1,5$ ; Median bei  $1,5$ ;  $p = 0,280$ ) (s. Tab. 4).

### 6.2.3 US7 Score

Die US7 GS- und PD-Synovitiscores zeigten im 12-Monatsverlauf eine Abnahme im Mittelwert von  $12,7$  (SD  $\pm 6,6$ ) auf  $10,6$  (SD  $\pm 6,9$ ) ( $p = 0,507$ ) und von  $4,3$  (SD  $\pm 3,0$ ) auf  $3,2$  (SD  $\pm 4,3$ ) ( $p = 0,423$ ), wohingegen die US7 GS- und PD-Tenosynovitiscores und US7 für Erosionen im Mittel stabil blieben (s. Tab. 4).

### 6.2.4 FOI

Ein signifikanter Anstieg war dem FOI im PVM zu entnehmen (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline  $7,8 \pm 4,3$ , nach 12 Monaten  $15,2 \pm 10,4$ ;  $p = 0,013$ ) (s. Abb. 16). FOI in Phase 1 (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline  $8,4 \pm 10,2$ , nach 12 Monaten  $5,5 \pm 10,4$ ;  $p = 0,574$ ) zeigte eine Abnahme. FOI in den Phasen 2 (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline  $29,6 \pm 12,2$ , nach 12 Monaten  $31,9 \pm 14,4$ ;  $p = 0,436$ ) und 3 (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline  $10,1 \pm 7,9$ , nach 12 Monaten  $9,8 \pm 7,9$ ;  $p = 0,876$ ) zeigten einen Anstieg (s. Tab. 4).

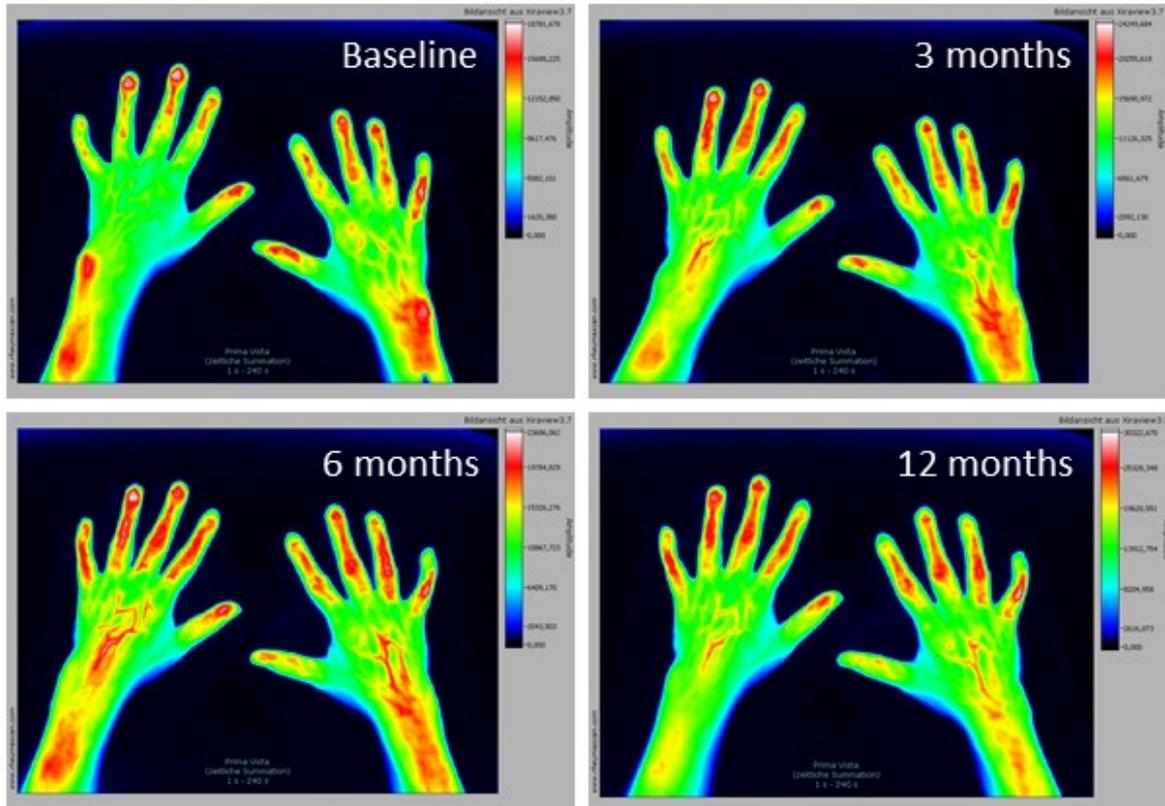


Abbildung 16: FOI-Befund im PVM innerhalb eines Jahres nach RTX Therapie

Zur Baseline moderate Signalintensität mit Abnahme bis zur Untersuchung nach 12 Monaten (36)

### 6.2.5 Medikation

csDMARDs wurden über ein Jahr hinweg fast gleichermaßen eingesetzt (zur Baseline 57,1% (n = 8), nach 12 Monaten 50% (n = 7), s.Abb.17), wohingegen der Einsatz von NSAIDs zunächst abnahm bis zum sechsten Monat (von 71,4% (n = 10) zur Baseline auf 35,7% (n = 5) nach sechs Monaten) und nach 12 Monaten wieder anstieg (71,4% (n = 10)).

Der Einsatz von Glukortikoiden zeigte über ein Jahr hinweg folgenden Verlauf: Sie wurden zu Beginn bei 85,7% (n = 12) mit einer mittleren täglichen Dosis von 9,3 mg (SD 8,0) eingesetzt, nach drei Monaten bei 78,6 % (n = 11) mit einer geringeren mittleren täglichen Dosis von 5,8 mg (SD 5,1), die nach sechs Monaten auf eine mittlere tägliche Dosis von 6,5 mg wieder leicht erhöht worden sind (SD 5,1). Nach erfolgter RTX Re-Therapie konnte nach 12 Monaten die Dosis verringert werden (5,3 mg (SD 3,2)); zusätzlich kamen die Glukokortikoide bei weniger Patienten zum Einsatz (71,4% (n = 10)).

Tabelle 4: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter an Baseline und nach 12 Monaten bei Patienten mit RTX Re-Therapie

Parameter	Baseline	Nach 12 Monaten	$\beta$
	Mittelwert $\pm$ SD Median	Mittelwert $\pm$ SD Median	95% CI p-Wert <sup>+</sup>
DAS28	5,1 $\pm$ 1,0 5,0	3,9 $\pm$ 0,8 4,0	-0,08 -0,13; -0,03 0,004 <sup>+</sup>
VAS	59,6 $\pm$ 14,1 60,0	45 $\pm$ 13,0 45,0	-1,01 -1,98; -0,04 0,042 <sup>+</sup>
BSG	28,6 $\pm$ 22,5 25,0	17,6 $\pm$ 9,0 16,0	-0,46 -1,32; 0,40 0,293
CRP	7,5 $\pm$ 8,4 4,1	4,4 $\pm$ 5,0 2,0	-0,35 -0,84; 0,13 0,153
HAQ	1,7 $\pm$ 1,3 1,5	1,5 $\pm$ 0,7 1,5	-0,02 -0,05; 0,01 0,280
FFbH	59,9 $\pm$ 18,3 59,7	66,3 $\pm$ 16,7 69,5	0,46 -0,11; 1,02 0,113
US7 GS Synovitisscore	12,7 $\pm$ 6,6 12,0	10,6 $\pm$ 6,9 9,0	-0,06 -0,24; 0,12 0,507
US7 GS Tenosynovitisscore	1,1 $\pm$ 1,3 0,5	0,9 $\pm$ 1,2 0,5	0,00 -0,04; 0,04 0,955
US7 PD Synovitisscore	4,3 $\pm$ 3,0 3,5	3,2 $\pm$ 4,3 1,5	-0,05 -0,18; 0,07 0,423

US7 PD Tenosynovitis score	0,7 ± 1,6 0,0	0,4 ± 0,7 0,0	-0,02 -0,06; 0,03 0,509
US7 Erosionsscore	3,3 ± 2,5 3,0	3,3 ± 2,4 3,0	-0,02 -0,07; 0,04 0,491
FOI PVM	7,8 ± 4,3 7,5	15,2 ± 10,4 13,0	0,40 0,08; 0,71 0,013 <sup>+</sup>
FOI P1	8,4 ± 10,2 4,5	5,5 ± 10,4 1,0	-0,11 -0,48; 0,26 0,574
FOI P2	29,6 ± 12,2 29,0	31,9 ± 14,4 32,0	0,11 -0,16; 0,37 0,436
FOI P3	10,1 ± 7,9 9,0	9,8 ± 7,9 12,0	-0,02 -0,24; 0,21 0,876

Beta-Veränderung nach 12 Monaten; 95% Konfidenzintervall; +p-value = signifikante Änderung im 12-Monatsverlauf ( $p < 0,05$ ); DAS28 = Disease Activity Score 28; VAS = globales Patientenurteil auf einer visuellen Analogskala (0-100 mm); CRP = C-reaktives Protein (mg/l); BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h); US7 = Ultraschall seven joint score; GS = Greyscale; PD = power Doppler; FOI = Fluorescence Optical Imaging; PVM = Prima Vista Mode; FOI P1,2,3 = FOI Phase 1,2,3.

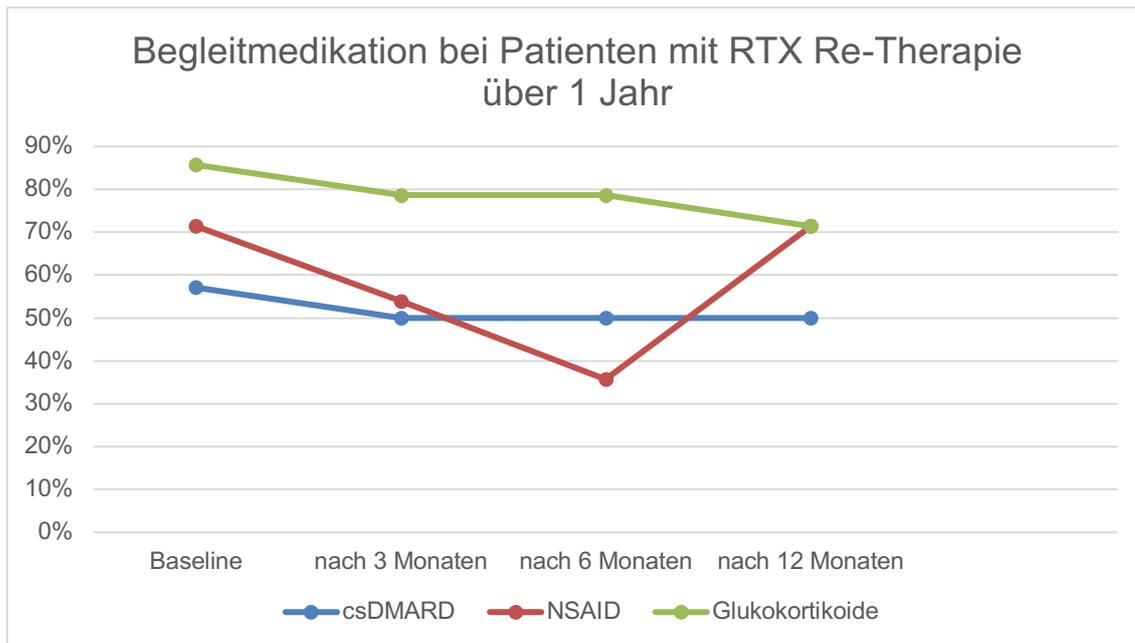


Abbildung 17: Ergänzende Therapie bei RTX-Retherapierten im 12-Monatsverlauf  
 csDMARD = conventional synthetic DMARD; NSAID = Nonsteroidal anti-inflammatory drug

### 6.2.6 Vorhersagewert für RTX Re-Therapie

Die Ergebnisse zum Vorhersagewert der erhobenen Parameter für eine erneute RTX Therapie sind unten tabellarisch (Tab. 5) aufgeführt. In dieser Analyse wurde untersucht, ob die Veränderung in den klinischen, laborchemischen, US7 Scores und FOI Parametern zwischen Baseline und der 6-Monatsuntersuchung eine erneute RTX Gabe im Follow-up vorhersagt. Die Veränderungen im DAS28, VAS, HAQ, FFbH, sowie der laborchemischen Parameter BSG und CRP zeigten keine signifikante Assoziation zur Notwendigkeit einer erneuten RTX Gabe im Follow-up (alle  $p > 0,05$ ). Die ‚Area under the curves‘ als Maß zur Beurteilung der prädiktiven Performance lagen für alle diese Parameter im niedrigen Bereich (0,48 (DAS28), 0,51 (BSG), 0,58 (CRP), 0,52 (HAQ), 0,55 (FFbH) bis 0,63 (VAS), Tab. 5). Die Veränderungen im US7 GS-Synovitisscore (OR = 0,82,  $p = 0,049$ ) und FOI PVM (OR = 0,84,  $p = 0,031$ ) zwischen Baseline und 6-Monats Follow-up zeigten in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation zur Wahrscheinlichkeit für eine erneute RTX Therapie. Je größer die Verbesserung im US7 GS-Synovitisscore (OR = 0,82, Tab. 5) und im FOI im PVM (OR = 0,84, Tab. 5) zwischen Baseline und der 6-Monatsuntersuchung war, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit für eine erneute RTX Therapie. Die Güte der Vorhersage kann als gut betrachtet werden (US7 GS-Synovitisscore AUC = 0,73; FOI im PVM AUC = 0,78). Die ‚Area under the curve‘ für den US7

GS-Tenosynovitis-Score lag bei 0,72. Die US7 PD-Synovitis-, PD-Tenosynovitis- und US7 Erosionsscores zeigten mit ‚Area under the curves‘ von 0,46, 0,64 und 0,55 niedrige Werte auf. Die Parameter für den US7 GS-Tenosynovitis-, PD-Synovitis-, PD-Tenosynovitis- und Erosionsscores zeigten eine ‚Odds Ratio‘ von unter 1. Diese Werte befanden sich jedoch nicht im signifikanten Bereich, sodass eine signifikante Assoziation zur RTX Re-Therapie nicht hergestellt werden konnte (Tab.5). Ebenso konnte mithilfe der drei Phasen (Phase 1-3) des FOI keine statistisch signifikante Vorhersage über eine erneute RTX-Therapie getroffen werden (OR von 1,0 (FOI P1), 0,93 (FOI P2) und 1,02 (FOI P3) mit  $p > 0,05$ , Tab. 5). Die ‚Area under the curves‘ lagen auch hier im niedrigen Bereich (0,43 (FOI P1), 0,62 (FOI P2), 0,51 (FOI P3), Tab.5).

In der multivariablen Analyse wurde geprüft, ob die signifikanten Assoziationen zwischen einer erneuten RTX Therapie und des US7 GS-Synovitis-Score und des FOI im PVM auch nach Adjustierung der konfundierenden Variablen Krankheitsdauer und Alter bestehen bleiben. Die potentiellen konfundierenden Variablen Krankheitsdauer (AUC = 0,58) und Alter (AUC = 0,59) zeigten eine stärkere Assoziation zur Wahrscheinlichkeit einer erneuten RTX Therapie verglichen mit dem Geschlecht (AUC = 0,54). Daher fand das Geschlecht in der multivariablen Analyse unter Beachtung der Stichprobengröße von 31 Patienten keine Berücksichtigung. Die multivariable Analyse zeigte, dass der US7 GS-Synovitis-Score und FOI im PVM auch nach Kontrolle der Krankheitsdauer und des Alters signifikant eine erneute RTX Therapie vorhersagten (Tab. 5). Das Alter und die Erkrankungsdauer zeigten in beiden Analysen keine signifikanten Assoziationen zur Notwendigkeit einer erneuten RTX Gabe im Follow-up.

Tabelle 5: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter zwischen Baseline und Untersuchung nach 6 Monaten

Parameter	Univariat				Multivariabel (adjustiert an Erkrankungsdauer und Alter)		
	OR	95% CI	p value	AUC	OR	95% CI	p value
DAS28	1,04	0,57; 1,93	0,889	0,48	1,08	0,58; 2,04	0,803
VAS	1,02	0,99; 1,04	0,301	0,63	1,02	0,99; 1,05	0,273
BSG	1,00	0,96; 1,04	0,952	0,51	1,00	0,96; 1,04	0,903
CRP	0,98	0,89; 1,07	0,587	0,58	0,97	0,88; 1,07	0,549
HAQ	1,47	0,65; 3,32	0,353	0,52	1,65	0,67; 4,03	0,272
FFbH	1,00	0,96; 1,04	0,876	0,55	0,99	0,95; 1,04	0,767
US7 GS Synovitiscore	0,82	0,67; 1,00	0,049	0,73	<b>0,75</b>	<b>0,57; 0,99</b>	<b>0,042</b>
US7 GS Tenosynovitiscore	0,40	0,16; 1,02	0,055	0,72	0,36	0,12; 1,05	0,061
US7 PD Synovitiscore	0,91	0,72; 1,16	0,450	0,46	0,92	0,73; 1,16	0,470
US7 PD Tenosynovitiscore	0,52	0,24; 1,15	0,108	0,64	0,53	0,24; 1,18	0,119
US7 Erosionsscore	0,85	0,52; 1,41	0,537	0,55	0,84	0,50; 1,39	0,491
FOI PVM	0,84	0,72; 0,98	0,031	0,78	<b>0,82</b>	<b>0,68; 0,98</b>	<b>0,027</b>
FOI P1	1,00	0,93; 1,08	0,969	0,43	1,01	0,93; 1,09	0,887
FOI P2	0,93	0,84; 1,05	0,237	0,62	0,93	0,83; 1,04	0,215
FOI P3	1,02	0,92; 1,14	0,677	0,51	1,01	0,90; 1,14	0,860

*OR = Odds ratio; 95% Konfidenzintervall; AUC = Area under the curve; DAS28 = Disease Activity Score 28; VAS = globales Patientenurteil auf einer visuellen Analogskala (0-100 mm); CRP = C-reaktives Protein (mg/l); BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h); US7 = Ultraschall seven joint score; GS = Greyscale; PD = power Doppler; FOI = Fluorescence Optical Imaging; PVM = Prima Vista Mode; FOI P1,2,3 = FOI Phase 1,2,3.*

## **6.3 Patienten ohne Re-Therapie**

### **6.3.1 Klinische Parameter**

Der DAS28 zeigte bei Patienten, bei denen keine Notwendigkeit einer Re-Therapie mit RTX angezeigt war, einen Abfall innerhalb eines Jahres (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline  $5,1 \pm 1,3$ , nach 12 Monaten  $4,7 \pm 1,2$ ;  $p = 0,172$ ). Die Werte auf der visuellen Analogskala sanken signifikant innerhalb eines Jahres im Mittel von 49 mm auf 37,5 mm mit einem p-Wert von 0,016. Die BSG zeigte kaum eine Veränderung (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline  $38,1 \pm 23,7$  mm/h, nach 12 Monaten  $37,7 \pm 25,9$  mm/h,  $p = 0,860$ ), wohingegen der CRP-Wert abfiel (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline  $13,1 \pm 9,5$  mg/dl, nach 12 Monaten  $7,0 \pm 10,1$  mg/dl;  $p = 0,132$ ) (s. Tab. 6).

### **6.3.2 FFbH und HAQ**

Die Funktionalität der Patienten zeigte eine Besserung über ein Jahr gemessen am FFbH mit einem Mittelwert von 57,7 auf 68,3 ( $p = 0,090$ ). Der HAQ zeigte kaum eine Änderung innerhalb der 12 Monaten (s. Tab. 6).

### **6.3.3 US7 Score**

Signifikant sanken der US7 GS-Synovitisscore (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline:  $12,8 \pm 7,6$  nach 12 Monaten  $8,7 \pm 6,5$ ;  $p = 0,001$ ) und der US7 GS -Tensosynovitisscore (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline:  $1,5 \pm 1,8$ , nach 12 Monaten  $0,6 \pm 1,2$ ;  $p = 0,009$ ) und US7 PD-Tensosynovitisscore (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline:  $1,6 \pm 3,0$ , nach 12 Monaten  $0,6 \pm 2,1$ ;  $p = 0,010$ ). Der US7 PD-Synovitisscore (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline:  $4,3 \pm 5,0$ , nach 12 Monaten  $2,4 \pm 3,1$ ;  $p = 0,101$ ) zeigte ebenfalls einen Abfall, während der US7 Erosionsscore (Mittelwert  $\pm$  SD zur Baseline:  $3,6 \pm 2,6$ , nach 12 Monaten  $2,6 \pm 2,2$ ;  $p = 0,093$ ) stabil blieb (s. Tab. 6).

### **6.3.4 FOI**

Die Werte sanken für FOI in PVM (Mittelwert  $\pm$  SD von  $12,1 \pm 8,6$  auf  $11,1 \pm 9,1$ ;  $p$

= 0,209), in Phase 1 (Mittelwert  $\pm$  SD von  $8,8 \pm 11,1$  auf  $4,0 \pm 9,3$ ;  $p = 0,650$ ), Phase 2 - hier signifikant - (Mittelwert  $\pm$  SD von  $33,9 \pm 15,8$  auf  $28,2 \pm 17,3$ ;  $p = 0,008$ ) und Phase 3 (Mittelwert  $\pm$  SD von  $9,9 \pm 7,4$  auf  $8,2 \pm 6,8$ ;  $p = 0,296$ ) in der Zeit von 12 Monaten (s. Tab. 6).

### 6.3.5 Medikation

Bei den ergänzenden Therapien kamen die NSAIDs bis zum sechsten Monat weniger zum Einsatz als zu Beginn und nach sechs Monaten wieder vermehrt (zur Baseline 66,7% ( $n = 10$ ), nach 3 and 6 Monaten 50% ( $n = 7$ ), nach 12 Monaten 57,1% ( $n = 8$ ), s. Abb. 18). Im Gegensatz zu der Verwendung von csDMARDs und Glukortikoiden, die über 12 Monate kontinuierlich abnahm (DMARDs zur Baseline 60% ( $n = 9$ ), nach 12 Monaten 50% ( $n = 7$ ) und Glukokortikoide zur Baseline 86,7% ( $n = 13$ ), tägliche mittlere Dosis von 5,4 mg (SD 2,7), nach 12 Monaten 78,6% ( $n = 11$ ), tägliche mittlere Dosis von 4,5 mg (SD 2,3)).

Tabelle 6: Veränderung klinischer, laborchemischer, US7 Score- und FOI-Parameter an Baselin und nach 12 Monaten bei Patienten ohne RTX Re-Therapie

Parameter	Baseline	Nach 12 Monaten	$\beta$
	Mittelwert $\pm$ SD Median	Mittelwert $\pm$ SD Median	95% CI p-Wert <sup>+</sup>
DAS28	$5,1 \pm 1,3$ 5,2	$4,7 \pm 1,2$ 4,7	-0,03 -0,08; 0,01 0,172
VAS	$49 \pm 19,3$ 50	$37,5 \pm 18,6$ 37,5	-1,05, -1,92; -0,19 0,016 <sup>+</sup>
BSG	$38,1 \pm 23,7$ 30,0	$37,7 \pm 25,9$ 33,0	-0,07 -0,80; 0,67 0,860
CRP	$13,1 \pm 9,5$ 14,8	$7,0 \pm 10,1$ 2,2	-0,30 -0,68; 0,09 0,132
HAQ	$1,7 \pm 1,4$	$1,6 \pm 1,3$	-0,02 -0,05; 0,01

	1,6	1,4	0,266
FFbH	57,7 ± 22,9 55,6	68,3 ± 19,1 69,5	0,64 -0,10; 1,37 0,090
US7 GS Synovitisscore	12,8 ± 7,6 12,0	8,7 ± 6,5 7,0	-0,31 -0,50; -0,12 0,001 <sup>+</sup>
US7 GS Tenosynovitisscore	1,5 ± 1,8 1,0	0,6 ± 1,2 0,0	-0,06 -0,10; -0,01 0,009 <sup>+</sup>
US7 PD Synovitisscore	4,3 ± 5,0 4,0	2,4 ± 3,1 1,0	-0,12 -0,25; 0,02 0,101
US7 PD Tenosynovitisscore	1,6 ± 3,0 0,0	0,6 ± 2,1 0,0	-0,07 -0,12; -0,02 0,010 <sup>+</sup>
US7 Erosionscore	3,2 ± 2,6 3,0	2,6 ± 2,2 2,0	-0,03 -0,08; 0,01 0,093
FOI PVM	12,1 ± 8,6 11,5	11,1 ± 9,1 9,0	-0,13 -0,33; 0,07 0,209
FOI P1	8,8 ± 11,1 6,0	4,0 ± 9,3 0,0	-0,11 -0,59; 0,37 0,650
FOI P2	33,9 ± 15,8 33,5	28,2 ± 17,3 29,0	-0,46 -0,80; -0,12 0,008 <sup>+</sup>
FOI P3	9,9 ± 7,4 10,0	8,2 ± 6,8 8,0	-0,13 -0,36; 0,11 0,296

Beta-Veränderung nach 12 Monaten; 95% Konfidenzintervall; +p-value = signifikante Änderung im 12-Monatsverlauf ( $p < 0,05$ ); DAS28 = Disease Activity Score 28; VAS = globales Patientenurteil auf einer

visuellen Analogskala (0-100 mm); CRP = C-reaktives Protein (mg/l); BSG = Blutsenkungs-geschwindigkeit (mm/h); US7 = Ultraschall seven joint score; GS = Greyscale; PD = power Doppler; FOI = Fluorescence Optical Imaging PVM = Prima Vista Mode; FOI P1,2,3 = FOI Phase 1,2,3.

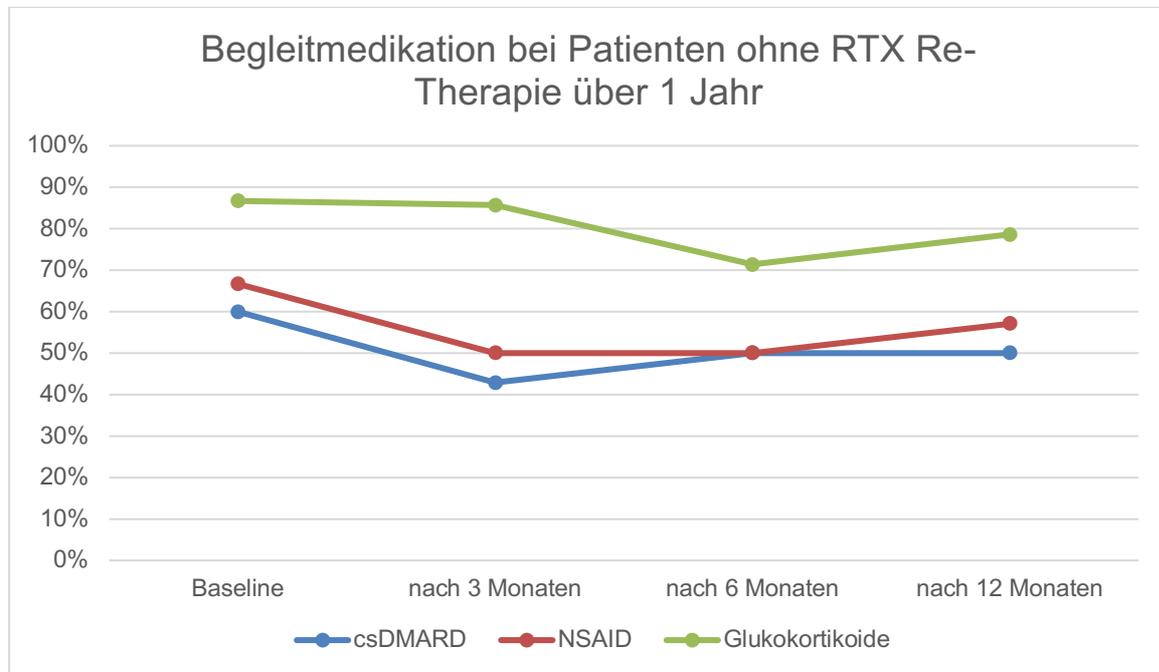


Abbildung 18: Ergänzende Therapie bei Patienten ohne RTX Re-Therapie im 12-Monatsverlauf  
csDMARD = conventional synthetic DMARD; NSAID = Nonsteroidal anti-inflammatory drug

## 7 Diskussion

### 7.1 Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob das fluoreszenzoptische Verfahren eine Vorhersage für eine erneute Therapie mit RTX ermöglicht – im Vergleich zu klinischen und laborchemischen Parametern sowie dem US7 Score. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die das fluoreszenzoptische Verfahren in diesem Zusammenhang überprüft.

Alle abfallenden Parameter spiegelten eine Antwort auf die Therapie mit RTX wider. Bei allen eingeschlossenen Patienten sanken innerhalb eines Jahres die Parameter DAS28, das globale Patientenurteil VAS und CRP unter der Therapie mit RTX. Ein Abfall der US7 GS-Synovitis- und US7 PD-Tenosynovitisscores konnten ebenfalls aufgezeigt werden. Sowohl der US7 GS-Synovitisscore als auch das fluoreszenzoptische Verfahren in PVM differenzierten zwischen Patienten, die eine Re-Therapie mit RTX benötigten, und Patienten, für die dies nicht erforderlich war.

Konventionelle synthetische (cs)DMARDs kamen bei allen Patienten zusätzlich zur RTX Therapie laut EULAR-Empfehlungen zum Einsatz. Der Gebrauch und die Dosis von Glukokortikoiden konnten nach 12 Monaten vorteilhafterweise bei Patienten ohne Re-Therapie mit RTX auf eine durchschnittliche Tagesdosis von 4,5 mg reduziert werden im Vergleich zu Patienten mit einer RTX Re-Therapie, welche eine Durchschnittsdosis von 5,3 mg pro Tag erhielten.

Eine Antwort auf eine Therapie mit RTX ist in der Regel nach drei bis vier Monaten nach der ersten Infusion zu verzeichnen (8, 9). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit wiederholter RTX-Therapie eine anhaltend gute klinische Antwort zeigen, u.a. gemessen anhand der EULAR-Response-Kriterien (s.o.) (37). Eine reduzierte B-Zellrepopulation bei wiederholter RTX-Gabe wird dabei angenommen (38, 39). Allerdings zeigen Patienten mit nicht vollständiger B-Zelldepletion nach erfolgtem zweiten Zyklus trotzdem ein schlechteres Outcome auf als Patienten, bei denen es initial zu einer kompletten B-Zelldepletion gekommen ist (40).

Nach dem Consensus Expert Comité sollte eine Re-Therapie mit RTX nach 6 Monaten erfolgen, wenn eine Verbesserung des DAS28 von  $\geq 1,2$  und eine erneute Krankheitsaktivität mit einem DAS28 von  $> 3,2$  oder nach initialem Ansprechen ein erneuter Anstieg des DAS28 von  $\geq 0,6$  zu verzeichnen ist (8). In einer retrospektiven Studie von

Emery et al., in der RA-Patienten RTX unter Komedikation mit MTX erhalten haben, wurde ein Teil der Patienten nach 6 Monaten aufgrund fehlender Remission ( $\text{DAS28} \geq 2,6$ ) retherapiert, der andere Teil aufgrund von mehr als acht geschwollenen und schmerzhaften Gelenken und nach Ermessen des behandelnden Arztes (nicht vor 16 Wochen nach erster Gabe). Erstere zeigten eine signifikante Verbesserung des DAS28 und einen Abfall des HAQ auf (41). Die Entscheidung für eine RTX Re-Therapie gemessen am DAS28 erwies sich demzufolge als bevorzugte Vorgehensweise. In unseren Ergebnissen konnte als klinische Antwort auf RTX bei allen Patienten ebenfalls ein signifikanter Abfall des DAS28, des CRP-Wertes und des globalen Patientenurteils (VAS) vernommen werden, wie auch in den Studien von Reiche et al. (32) und Ziswiler et al. (6) (in beiden Studien zeigte sich eine Verbesserung des DAS28).

Als bildgebendes Verfahren erwies sich der US7 Score ebenso signifikant bei der Beurteilung einer Therapieantwort bei Patienten mit RA, die mit csDMARDs und bDMARDs behandelt wurden, wie der DAS28, CRP und BSG (29). In unserer Studie konnte dies bestätigt werden. Der US7 GS-Synovitisscore sowie PD-Tenosynovitisscore ergaben bei allen Patienten einen signifikanten Abfall im 12-Monatsverlauf unter RTX-Therapie. In der Studie von Reiche et al. (32) konnte ebenfalls ein signifikanter Abfall des US7 GS-Synovitisscore festgestellt werden. Auch bei Ziswiler et al. bestätigte sich eine reduzierte synoviale Hypertrophie im GS-Mode nach RTX-Therapie bei Patienten mit RA (6).

Eine Re-Therapie wurde in der vorliegenden Studie unter Befolgung des Consensus Expert Committees bei Patienten mit einem  $\text{DAS28} > 3,2$  und nach Auffassung des Untersuchers bei 14 Patienten durchgeführt (9).

Um die Vorhersage einer Re-Therapie mit Rituximab zu objektivieren, untersuchten wir das FOI-Verfahren. Dieses hat sich als diagnostisches Mittel zur Detektion arthritischer Veränderungen in den Händen in vorangegangenen Studien als ein hilfreiches Verfahren bewährt. In der Studie von Werner et al. (14) konnte bei Patienten mit Arthritis und dem MRT als Referenz eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 54% nachgewiesen werden, dabei zeigten die Phase 1 und 3 die höchste Spezifität, was in zwei weiteren Studien bestätigt werden konnte (15, 35). Das FOI erwies sich dabei sensitiver als die Arthrosonographie und zeigte eine signifikante Korrelation mit dem DAS28, der Arthrosonographie und dem 1,5 T (Tesla) MRT (35). Bei Thuermel et al. erwies sich das FOI weniger sensitiv als das 3T MRT, wobei die geringere Fallzahl in der Studie nicht zu vernachlässigen ist (42). Den FOI-Werten der gesamten Kohorte unserer Studie konnte

weder ein signifikanter Abfall noch Anstieg entnommen werden. Jedoch zeigte sich bei dem Teil der Patienten, bei denen keine Re-Therapie erforderlich war, ein signifikanter Abfall in der Phase 2. Dieser Aspekt könnte die Annahme bestätigen, dass die Phase 2 subklinische Aktivität detektiert, wie in zwei vorangegangenen Studien aufgezeigt werden konnte (15, 35), in der die Phase 2 bei Patienten mit früher RA die höchste Sensitivität mit dem MRT als Referenz ergab, auch höher als die klinische Untersuchung auf geschwollene Gelenke mit dem MRT als Referenz (14, 15, 35). Die höhere Rate an positiven Ergebnissen in der Phase 2 in den vorangegangenen Studien im Vergleich zur klinischen Untersuchung und die geringere Korrelation zum MRT lässt sich wahrscheinlich nicht auf falsch-positive Ergebnisse stützen, da die Kontrollgruppe gesunder Probanden in der Studie von Werner et al. (14) eine geringe Rate an falsch-positiven Ergebnissen hatte (35). In der Studie von Kisten et al. konnte eine gute Übereinstimmung zwischen Arthrosonographie und FOI gefunden werden und eine Sensitivität von 80% und Spezifität von 96% von FOI im Vergleich zur Arthrosonographie bei Abwesenheit klinischer Inflammation (43). In Abweichung zur vorliegenden Studie zeigte sich in der Studie von Glimm et al. (44), in der Patienten mit früher und aktiver RA mit csDMARDs und bDMARDs behandelt wurden, eine signifikante Reduktion in der Phase 1 und eine stabil gebliebene Phase 2 innerhalb eines Jahres. Dies ist eventuell darauf zurückzuführen, dass die Phase 1 die aktive Inflammation mit hoher Vaskularisierung darstellt, wie bei Werner et al. beschrieben wurde (14, 15). Auch Fischer et al. (45) und Meier et al. (46) bestätigten die Wichtigkeit der frühen Signalanreicherung als Marker bei entzündlich aktiven (= arthritischen) Gelenken. Sowohl bei Werner et al. (14) als auch bei Krohn et al. (35) konnte eine hohe Übereinstimmung des FOI, insbesondere der Phase 1, mit der PD-Aktivität in der Arthrosonographie nachgewiesen werden (82% bei Werner et al. (14)). In unserer Studie konnte dies für die Phase 3 bestätigt werden, hier korrelierten der US7 Score im PD-Mode für Synovitis und die Phase 3 des FOI von mittlerer Stärke signifikant positiv miteinander mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,45$  zu Beginn und  $r = 0,39$  am Ende der Studie (jeweils mit  $p < 0,05$ ). Bei Werner et al. konnten in der Kontrollgruppe gesunder Probanden in der Phase 1 keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden (14), so dass erhöhte Werte vor allem auf die aktive Inflammation bei Patienten mit geringer Krankheitsdauer zurückzuführen sein könnten. Dies könnte erklären, warum die Patienten in der Studie von Glimm et al. einen Abfall in der Phase 1 aufwiesen (44). Bei den dort eingeschlossenen Patienten lag eine Krankheitsdauer von weniger als 24 Monaten vor, wohingegen die Krankheitsdauer in unserer Studie im

Durchschnitt 15 Jahre betrug. Dieser Aspekt wurde auch durch eine weitere Studie von Glimm et al. unterstützt, in der Patienten mit RA in der Phase 1 eine höhere Signalintensität aufzeigten als Patienten mit einer Osteoarthritis, deren Signalintensität in der Phase 2 erhöht war, was sich durch eine geringere aktive Inflammation (wiedergespiegelt durch die Phase 1) und eine größere Anwesenheit subklinischer Aktivität (wiedergespiegelt durch die Phase 2) der Osteoarthritis im Vergleich zu einer systemisch entzündlichen Gelenkerkrankung erklären lassen könnte (47).

Ein weiteres Ergebnis unserer Kohorte war, neben dem Abfall der Werte in der Phase 2 bei nicht mit RTX retherapierten Patienten, ein Anstieg des PVM in dem Teil der Patienten, bei denen eine Re-Therapie notwendig wurde. Der PVM war der einzige Parameter, der anstieg und der damit als Vorhersageparameter für eine Re-Therapie genutzt werden könnte. Auch in der Studie von Glimm et al. zeigte sich bei Patienten mit RA und Osteoarthritis im PVM und, wie bereits erwähnt, in der Phase 2 eine hohe Signalintensität (47). Hierdurch und mit Blick auf die hiesigen Studienergebnisse eröffnet sich die Möglichkeit, neben der Phase 2 den PVM zur objektiven Beurteilung einer erhöhten bzw. zunehmenden Krankheitsaktivität heranzuziehen. Der PVM stimmte in zwei Studien von Werner et al. (14, 15) mit der MRT und der klinischen Untersuchung überein und zeigte eine moderate bis gute Spezifität im Vergleich zur MRT.

Sollte sich der PVM als prädiktiver Parameter für die Re-Therapie mit RTX bewähren, hätte dies den Vorteil, dass er automatisch voreingestellt ist und allenfalls einer Gainanpassung bedarf, was im klinischen Alltag praktisch gut umsetzbar wäre und weniger Zeit zur Bewertung in Anspruch nehmen würde. Das FOI ist insgesamt ein objektives, schnell verfügbares und günstigeres Verfahren als die MRT und bietet eine gute Alternative für klaustrophobische Patienten. Die intravenöse Gabe des Indocyaningrüns wird im Allgemeinen gut toleriert (48). Das FOI stellt ebenfalls für Kinder eine gute Alternative zur MRT dar und kann auch bei ihnen, wie zuvor gezeigt worden ist (49, 50), zum Einsatz kommen.

Als ein weiteres bildgebendes Verfahren zeigte sich die Sonographie als nützliches Mittel zur Vorhersage einer Re-Therapie mit RTX (32). In unserer und in der Studie von Reiche et al. konnte im 12-Monatsverlauf bei mit RTX retherapierten Patienten kein signifikanter Abfall des US7 Scores vernommen werden. Jedoch waren bei Patienten, bevor sie erneut mit RTX therapiert worden sind, der US7 Score für Synovitis im GS-Mode nach drei und sechs Monaten mit der Vorhersage für eine erneute Therapie mit Rituximab assoziiert, wohingegen dies bei Reiche et al. der positive power Doppler für Synovitis war. Die

Patienten zeigten in der Studie von Reiche et al. vor einer Re-Therapie zwischen dem sechsten und neunten Monat klinisch eine Therapieantwort und der power Doppler für Synovitis war bereits angestiegen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Studie ist darin zu erkennen, dass alle Patienten (mit einer Ausnahme) RF- und ACPA-positiv waren. Die Tatsache, dass Patienten mit RF- und ACPA-Positivität ein hohes Ansprechen auf Rituximab nach insuffizienter Therapie mit TNF $\alpha$ - Inhibitoren zeigten, wie in vorangegangenen Studien bereits demonstriert wurde (51-53), konnte damit unterstützt werden.

Wie von der EULAR empfohlen, erhielt die Mehrheit der Patienten eine kombinierte Therapie aus RTX und einem csDMARD (9). Ein positiver Effekt, der bei allen mit RTX behandelten Patienten in der Begleitmedikation erreicht werden konnte, bestand in der reduzierten Gabe bzw. Dosierung von Glukokortikoiden, welche bei Patienten ohne Re-Therapie nach 12 Monaten im Mittel täglich 4,5 mg und bei retherapierten Patienten 5,3 mg betrug.

## **7.2 Limitationen**

In dieser Studie wurde eine kleine Patientenzahl eingeschlossen, sodass weitere Studien mit einer größeren Kohorte notwendig sind, um die Ergebnisse zu validieren. Durch die geringe Fallzahl ist die Aussagekraft der statistischen Analysen nur begrenzt möglich. Aus diesem Grund sind auch die Korrelationsanalysen eingeschränkt zu bewerten, in denen es kaum zu signifikant positiven Korrelationen zwischen klinischen, laborchemischen Parametern und dem US7 Score und FOI kam. Die an dieser Studie teilgenommenen Patienten leiden an einer z.T. schweren rheumatoiden Arthritis, sodass einerseits eine Rekrutierung der Patienten und andererseits die Kontinuität dieser, sich viermalig zu den Untersuchungen vorzustellen, u.U. schwierig zu realisieren waren. Die Patienten wurden nach dem Verfügbarkeitsprinzip eingeschlossen, sodass ein Selektions-Bias daher nicht auszuschließen ist. Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische Pilotstudie. Anhand einer kleinen Kohorte wurde untersucht, ob eine Re-Therapie mit RTX vorherzusagen ist. Aufgrund der kleinen Patientenzahl sollten weitere Arbeiten erfolgen, um die Effektivität der angewandten Methoden zu stützen.

Insgesamt sind drei Patienten (9,7%) bis zum 12-Monats Follow-up aus der Studie ausgeschieden. Die Analyse der Daten basiert nicht auf einer selektiven Betrachtung der

Patienten mit vollständigen Daten im Verlauf (sogenannte Complete Case Analyse). In der statistischen Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen und der Verlauf der Parameter im 12-Monats Follow-up mit gemischten linearen Modellen analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Analyse mit gemischten linearen Modellen zu unverzerrten Schätzern bei Vorliegen von fehlenden Werten führt. Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass die Verzerrung der Studienergebnisse auf Grund des Lost-to Follow-up als gering einzuschätzen ist. Weitere mögliche ‚Confounding factors‘ wie Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer beeinflussten die Erkenntnisgewinnung nicht. Die Assoziation des US7 GS-Synovitiscore und des FOI PVM mit der RTX Re-Therapie waren unabhängig von den genannten Confoundern.

Es waren mehrere Studienärzte beteiligt, sodass geringe Unterschiede bei den Untersuchungen und Therapieentscheidungen nicht gänzlich zu vernachlässigen sind. Allerdings handelte es sich hierbei um erfahrene Rheumatolog\*innen mit einer guten Interreader-Reabilität (31). Der Einsatz einer erneuten RTX Re-Therapie erfolgte nicht nur anhand der Bewertung des DAS28, sondern auch nach Ermessen des Untersuchers, sodass die Therapieentscheidung zur Re-Therapie einer gewissen subjektiven Entscheidung unterlag. Während der FOI-Untersuchung waren äußere Störfaktoren wie Beleuchtung, die Lage des Zugangs und das Tragen von Nagellack, nicht immer gänzlich zu vermeiden. Detektiert werden beim FOI Schrammen, Bisse und Plaques, sodass grundsätzlich geschultes, erfahrenes Personal zur Bewertung erforderlich ist, um falsch positive und falsch negative Ergebnisse zu vermeiden (54). Eine Kontinuität des bewertenden Personals und vermehrtes Training sind notwendig, um die Evaluierung der Scans reproduzierbar zu machen (54). Dieser Aspekt wurde, so gut es ging, in dieser Studie eingehalten, denn die Einstellung und Bewertung der FOI-Bilder habe ich selbst vorgenommen, nachdem mich dies Stephanie Werner und Anne Glimm gelehrt hatten. Die dabei erfolgte fingerweise Auswertung erwies sich nachteilig als sehr zeitintensiv, zeigte aber bei Glimm et al. eine sehr gute Korrelation mit der statischen Auswertung, die sich jedoch für die Phase 2 nicht realisierte (55). Bei der fingerweisen Auswertung entstanden vor allem in dieser Phase höhere Scores aufgrund des sehr unterschiedlichen Abflutens des Farbstoffs und der dadurch unterschiedlich zu erkennenden Signalintensitäten einzelner Strukturen der Finger (55). Jedoch waren die Ergebnisse der statischen und fingerweisen Untersuchung zu Baseline und Monat 12 bei Glimm et al. vergleichbar (55). Der PVM, der in der vorliegenden Studie aufgrund seiner Assoziation mit der Vorhersage für eine

RTX Re-Therapie von großer Bedeutung ist, wird wie auch in der statischen Auswertung automatisch vorgenommen. Dies stellt, wie oben bereits erwähnt, einen praktischen Vorteil im klinischen Alltag dar.

## **8 Zusammenfassung**

Sowohl das FOI-Bildgebungsverfahren im PVM als auch der US7 Score für Synovitis im GS-Mode scheinen hilfreiche Methoden zu sein, um eine Vorhersage hinsichtlich einer Re-Therapie mit Rituximab zu treffen – besser als die in dieser Studie eingeschlossenen sonstigen bildgebenden Methoden (FOI P1-P3, PDUS) sowie klinischen und laborchemischen Parameter, und stellen insbesondere mit dem FOI im PVM eine objektive und schnell verfügbare Untersuchungseinheit dar.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. Rheumatoide Arthritis. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin - Band 2*. 17. Auflage. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2009: 2569-2580.
2. Fauci AS, Langford CA. Rheumatoid Arthritis. *Harrison's Rheumatology*. 3rd Edition. New York, United States: McGraw-Hill Education, 2013: 87–103.
3. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, O Bingham C, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Felson D, Knevel R, Kvien TK, Landewé RBM, Lukas Cédric, McInnes I, Silman AJ, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Zink A, Combe B. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:479-81.
4. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhove R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karettev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
5. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz HM, Müller-Ladner U, Nothacker M, Nüsslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony HP, Wassenberg S, Wollenhaupt J, Krüger K. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77. 2018;77:35-53.
6. Ziswiler HR, Aeberli D, Villiger PM, Möller B. High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:939-43.

7. Rubbert-Roth A, Burmester G, Dörner T, Gause A, Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.* 2014;73:165–174.
8. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Greenwald MW, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
9. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg JE, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P . Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909-20.
10. Rote Liste® 2020 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmte Medizinprodukte. MabThera®. 60. Auflage. Frankfurt/Main, Deutschland: Rote Liste® Service GmbH, 2020: 1358-1359
11. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3657-64.
12. Werner SG. Implementierung, Standardisierung und Evaluierung einer neuen ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebungstechnologie mit dem Xiralite-Verfahren zur Entzündungsdiagnostik bei rheumatischen Krankheitsbildern. unv. Diss., Charité Universitätsmedizin Berlin; 2012. (accessed November 16 2020, at [https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/12192/diss\\_werner\\_sg\\_2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/12192/diss_werner_sg_2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y))
13. Gompels LL, Lim NH, Vincent T, Paleolog EM. In vivo optical imaging in arthritis--an enlightening future?. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1436-46.
14. Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwnke C, Schirner M, Bastian H, Lind-Albrecht G, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):504-10.

15. Werner SG, Langer HE, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, Spiecker F, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3036-44.
16. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabaln C, van Eijk-Hustings Y, Dixon WG, Hyrich KL, Askling J, Gossec L. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2016;18, 251.
17. Early recognition of Rheumatoid Arthritis - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Disease-activity-score-DAS28-to-monitor-disease-activity-in-rheumatoid-arthritis\\_fig1\\_237836481](https://www.researchgate.net/figure/Disease-activity-score-DAS28-to-monitor-disease-activity-in-rheumatoid-arthritis_fig1_237836481) (accessed 17 March 2021]
18. Prevoo ML, Van`T Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 01/1995;38:44-48.
19. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1845–50.
20. Wells G, Becker J, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Alettaha D, van Riel PLCM. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68:954-960.
21. Böhm BO, Neumeister B. C-reaktives Protein (CRP). *Klinikleitfaden Labodiagnostik.* 6. Auflage. München, Deutschland: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2018: 103-104.
22. Böhm BO, Neumeister B. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG). *Klinikleitfaden Labodiagnostik.* 6. Auflage. München, Deutschland: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2018: 468-469.

23. Böhm BO, Neumeister B. Antikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti-CPA, ACPA). *Klinikleitfaden Labodiagnostik*. 6. Auflage. München, Deutschland: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2018: 413-414.
24. Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H. Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH). *Z Rheumatol*. 1997;56:144–155.
25. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137–45.
26. Raspe HH, Hagedorn U, Kohlmann T, Mattussek S. Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. In: Siegrist J, ed. *Wohnortnahe Betreuung Rheumakrankter. Ergebnisse sozialwissenschaftlicher Evaluation eines Modellversuchs*. Stuttgart, Deutschland: Schattauer Verlag, 1999:164-82.
27. Bonnie B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of Rheumatology*. 01/2003;30(1):167-178.
28. Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 04/2006;45(4):454–458.
29. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, Sattler H, Albrecht K, Kaufmann J, Becker K, Sörensen H, Meier L, Burmester GR, Schmidt WA. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1194-201.
30. 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.
31. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, Burmester GR, Waltehr 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.

32. Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M. Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):204-16.
33. Scheel AK, Heermann KGA, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M. *Arthritis Rheum*. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. 03/2005;52(3):733-743.
34. Ultraschall-Bilder im GSUS und PDUS mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus; zum Zeitpunkt der Studie Leiterin der Rheumatologischen Fachambulanz am Campus Charité Mitte in Berlin
35. Krohn M, Ohrndorf S, Werner SG, Schicke B, Burmester GR, Hamm B, Backhaus M, Hermann KGA. Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *The Journal of Rheumatology*. 07/2015;42 (7):1112-1118.
36. Rheumascan-Bilder eines pathologischen Befundes mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus, zum Zeitpunkt der Studie Leiterin der Rheumatologischen Fachambulanz am Campus Charité Mitte in Berlin
37. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3896–3908.
38. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, Buch MH, Goëb V, Henshaw K, Ponchel F, Emery P. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: Predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2010;38(12):2548-2556.
39. Teng YKO, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TWJ, van Laar J. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1011–1016.
40. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2993– 9.

41. Emery P, Mease P, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Müller-Ladner U, Gaylis NB, Williams S, Reynard M, Tyrell H. Retreatment with rituximab based on a treatment to target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology*. 2011;50(12):2223–2232.
42. Thuermel K, Neumann J, Jungmann PM, Schäffeler C, Waldt S, Heinze A, Beckmann A, Hauser C, Hasenau AL, Wildgruber M, Clotten S, Sievert M, Haller B, Woertler K, Harasser N, Rummeny EJ, Meier R. Fluorescence optical imaging and 3T-MRI for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in comparison to a composite standard of reference. *Eur J Radiol*. 2017;90(Supplement C):6–13.
43. Kisten Y, Györi N, af Klint E, Rezaei H, Levitsky A, Karlsson A, van Vollenhoven R. Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging. *RMD Open*. 2015;1:e000106. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000106.
44. Glimm AM, Sprenger LI, Haugen IK, Mansmann U, Hermann S, Häupl T, Hoff P, Burmester GR, Backhaus M, Le L, Ohrndorf S. Fluorescence optical imaging for treatment monitoring in patients with early and active rheumatoid arthritis in a 1-year follow-up period. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(209).
45. Fischer T, Ebert B, Voigt J, Macdonald R, Schneider U, Thomas A, Hamm B, Hermann KGA. Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging. *Acad Radiol* 2010;17:375–81.
46. Meier R, Thuermel K, Noël PB, Moog P, Sievert M, Ahari C, Nasirudin RA, Golovko D, Haller B, Ganter C, Wildgruber M, Schaeffeler C, Waldt S, Rummeny EJ. Synovitis in Patients with Early Inflammatory Arthritis Monitored with Quantitative Analysis of Dynamic Contrast-enhanced Optical Imaging and MR Imaging. *Radiology*. 2014;270(1):176–85.
47. Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, Backhaus M, Ohrndorf S. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):566-70.
48. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest*. 1960;39:592-600.

49. Beck MC, Glimm AM, Ohrndorf S, Mindenn K, Trauzeddel R, Werner SG, Horneff G, Backhaus M, Burmester GR, Kallinich T, Girschick H, Klotsche J. Fluorescence optical imaging in pediatric patients with inflammatory and non-inflammatory joint diseases: a comparative study with ultrasonography. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):233.
50. Werner SG, Langer HE, Horneff G. Fluorescence optical imaging of juvenile arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1447.
51. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, Gabay C, van Riel PLCM, Nordström DC, Gomez-Reino J, Pavelka K, Tomsic M, Kvien TK, van Vollenhoven RF. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1575–1580.
52. Strangfeld A, Eveslage M, Listing J, Kekow J, Gräßler A, Kaufmann J, Zink A. Effectiveness of treatment with rituximab depends on autoantibody status – results from 2 years of experience in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Rheum.* 2009;60:S1695.
53. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Loët XL, Tebib J, Sibilia J, Taoufik Y, Dougados M, Mariette X. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 04/2011;63(4):933–938).
54. Meier R, Thurmel K, Moog P, Noël PB, Ahari C, Sievert M, Dorn F, Waldt s, Schaeffeler C, Golokovo D, Haller B, Ganter C, WeckbachS, Woertler K, Rummeny EJ. Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2012;64:2489–98.
55. Sprenger LI. Die Rolle der fluoreszenzoptischen Bildgebung Xiralite® im Therapiemonitoring bei Patienten mit früher, aktiver Rheumatoider Arthritis – im Vergleich zu klinischen Parametern und zum Gelenkulterschall. unv. Diss., Charité Universitätsmedizin Berlin; 2020. (accessed November 20 2020, at <https://core.ac.uk/download/pdf/288114061.pdf>)

## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Schahrasad Lisa Özata (geb. Ridha Ali), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Evaluation eines Vorhersagewerts für eine Rituximab Re-Therapie mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung Xiralite® (Rheumascan) – im Vergleich zur Gelenksonographie (US-7-Score) sowie klinischen und laborchemischen Parametern 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] 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 dem/der Erstbetreuer/in, 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.“

Datum

Unterschrift

## **11 Lebenslauf**

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

## 12 Publikationsliste

- **Posterveröffentlichung auf dem Kongress des American College of Rheumatology (ACR), November 2018:**

Fluorescence optical imaging is helpful in the decision for rituximab (RTX) re-therapy in patients with rheumatoid arthritis

Autoren: S. Ohrndorf<sup>1</sup>, L. Ridha<sup>1</sup>, A.-M. Glimm<sup>1</sup>, G.-R. Burmester<sup>1</sup>, G. Schmittat<sup>1</sup>, M. Backhaus<sup>1,2</sup>, J. Klotsche<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Rheumatology and Clinical Immunology // <sup>2</sup>Parkkklinik Weißensee Berlin, Department of Internal Medicine - Rheumatology and Clinical Immunology // <sup>3</sup>Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ) Berlin, A Leibnitz Institute // <sup>4</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics; Germany

- **Posterveröffentlichung auf dem Kongress der Eurpean League against Rheumatism (EULAR), Juni 2019:**

Fluorescence optical imaging Xiralite is helpful in the decision for rituximab (RTX) re-therapy in patients with rheumatoid arthritis

Autoren: S. Ohrndorf<sup>1</sup>, L. Ridha<sup>1</sup>, A.-M. Glimm<sup>1</sup>, G.-R. Burmester<sup>1</sup>, G. Schmittat<sup>1</sup>, M. Backhaus<sup>1,2</sup>, J. Klotsche<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Rheumatology and Clinical Immunology // <sup>2</sup>Parkkklinik Weißensee Berlin, Department of Internal Medicine - Rheumatology and Clinical Immunology // <sup>3</sup>Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ) Berlin, A Leibnitz Institute // <sup>4</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics; Germany

## 13 Danksagung

Als erstes möchte ich einen großen Dank an meine Doktormutter Frau Professor Dr. Marina Backhaus für die Bereitstellung und Betreuung dieser Arbeit aussprechen. Insbesondere Frau PD Dr. Sarah Ohrndorf danke ich für die Ermöglichung dieses Werks, ihre Unterstützung und mich voranbringende Hilfestellungen. Für das Erlernen der Bewertung der Bilder des fluoreszenzoptischen Verfahrens möchte ich Frau Dr. Anne Glimm und Frau Dr. Stephanie Werner danken. Auch für die von PD Dr. Jens Klotsche erfolgte statistische Auswertung der Daten und seine stetige Hilfsbereitschaft, sowie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie durch die Studienassistentin Gabriela Schmittat bin ich sehr dankbar.

Meinen Eltern Sarab und Dr. Fadhil Ridha Ali danke ich vor allem für ihre unermessliche Liebe und ihr Vertrauen, womit sie mir den Weg bis hierhin ebneten. Die unermüdliche Unterstützung meiner lieben Geschwister Delal und Jafar hat es mir ermöglicht, mit voller Zuversicht die Arbeit fertigzustellen. Meinem Ehemann Onur will ich dafür danken, mich mental gestützt, stets motiviert und gewissenhaft beraten zu haben, und meiner wunderbaren kleinen Tochter Amal Ayla dafür, dass sie mich geduldig die Arbeit hat vollenden lassen. Besonders meine Cousine Mariam möchte ich hervorheben, die sich zu jeder Tages- und Nachtzeit mit großem Engagement meinen Problemen widmete und immer daran interessiert war, mir Lösungswege aufzuzeigen. Bei meiner übrigen Familie, insbesondere bei Maha, meinen Freunden und Kollegen bedanke ich mich dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich in vielen langen Gesprächen aufmunterten und in meinem Vorhaben bestärkten.