

Aus der Klinik für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Distler

**Synergistisches Potential subjektiver Patientenangaben, bildgebender Parameter
und Biomarker in Bezug auf die Vorhersage des klinischen Ansprechens und der Re-
mission bei Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis: eine Beobachtungs-
studie der deutschen ArthroMark Kohorte**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Melis Andersen

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Benedikt Ostendorf

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Pascal Jungbluth

Diese Arbeit widme ich meiner jüngeren Schwester Defne.
Ich bewundere deine Resilienz und werde immer stolz auf dich sein.

Zusammenfassung

Einführung: Die rheumatoide Arthritis (RA) gehört mit einer Prävalenz von 0,5-1 % zu den häufigsten chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen. Sie ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine chronisch inflammatorische und destruktive Synovialitis mit hoher Schmerzhaftigkeit charakterisiert ist, welche im Verlauf und konsekutiv aufgrund einer artikulären Funktionsstörung zu einer Reduzierung der Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität führen kann. Trotz der immer besseren therapeutischen Möglichkeiten (v.a. DMARD, Biologika) ist eine suffiziente Prädiktion des Therapieansprechens heute häufig nicht möglich, sodass hier gute und verlässliche Prädiktoren dringend gefunden werden müssen. Aufgrund der variablen Präsentation der Erkrankung, ist eine durch Prädiktoren frühe personalisierte Therapie zur Behandlung der RA wünschenswert.

Ziel: Das Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung von verlässlichen prognostischen Markern in Form von subjektiven Patientenangaben und die Untersuchung des synergistischen Potentials subjektiver Patientenangaben, bildgebender Parameter und Biomarker in Bezug auf die Vorhersage des klinischen Ansprechens und der Remission zur frühzeitigen Einleitung einer personalisierten Therapie.

Methoden: Die BMBF-geförderte multizentrische Arthromark-Studie bestand aus den vier Studien-Standorten Berlin, Frankfurt, München und Düsseldorf. Der Arthromark-Standort Düsseldorf war während dieser Zusammenarbeit zuständig für die prospektive Erhebung von Patientendaten anhand von Fragebögen sowie für die Durchführung von MRT-Aufnahmen der klinischen dominanten Hand und der Untersuchung serologischer Biomarker für Remission und Ansprechen bei einer Früharthritiskohorte. In diese prospektive Kohortenstudie wurden 28 therapie-naive, seropositive RA-Patienten im Alter von 39-74 Jahren mit einer hohen Krankheitsaktivität und einer Krankheitsdauer von weniger als 6 Monaten vor Einleitung einer Therapie mit Methotrexat untersucht. Die Ausgangsuntersuchung beinhaltet eine MRT-Untersuchung und Arthrosonographien der klinisch dominanten Hand, die Erhebung serologischer Parameter, sowie die Sammlung von subjektiven Patientenangaben „*patient reported outcome*“ (PRO). Die PRO-Parameter *patient's current grade of self-sufficiency (PSS)*, *patient's subjective*

description of general health condition in the last seven days (GHC-7d) und *patient's subjective description of current health general condition (GHC-now)* beschreiben den Allgemeinzustand des Patienten und Funktionseinschränkungen bezogen auf den aktuellen Status oder den Status der letzten 7 Tage, ohne individuelle Symptome mit einzubeziehen. Es erfolgte jeweils eine Reevaluation aller klinischen, serologischen und bildmorphologischen Daten nach 3 und 6 Monaten. Remission beziehungsweise Therapie-Response wurden gemäß EULAR Kriterien definiert. Mithilfe einer Random-Forest Analyse wurden mögliche prädiktive Marker für Ansprechen und Remission identifiziert. Um deren Vorhersagekraft zu ermitteln, wurden logistische Regressionsmodelle für (a) die *PRO* und (b) die zwei bereits feststehenden Parameter *RA-MRI-Score (RAMRIS)*, ein standardisierter Auswerte-Algorithmus für MRT-Untersuchungen bei RA Patienten und serologische Biomarker (z.B. *Receptor Activator of NF- κ B Ligand = RANKL*) separat, sowie in Kombination berechnet. Anhand von Permutationstestungen wurde der Unterschied zwischen den Modellen für *RAMRIS* und *RANKL* und dem kombinierten Modell ermittelt.

Ergebnisse: Die Random-Forest Analyse ergab, dass der *PRO GHC-7d* prädiktiv für Ansprechen und Remission ist. Die *PRO*-Marker *PSS* und *GHC-now* hingegen sind nur für die Remission prädiktiv. Dies wurde durch die linearen Regressionsmodelle bestätigt. (Ansprechen: AUC 0.882 (95 % CI = 0,74;1); Remission: 0.886 (95 % CI = 0,704;1)).

Die kombinierten Modelle inklusive *RAMRIS* und *RANKL* zeigten eine geringe Verbesserung hinsichtlich der prädiktiven Werte (Ansprechen: 0.947 (95 % CI = 0.853;1); Remission: AUC of 0.963 (95 % CI = 0,884)), jedoch ohne eine Signifikanz in den Permutationstests zu erreichen.

Schlussfolgerung: In Vorarbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass der *RAMRIS*-Score prädiktiv für das Therapieansprechen (*Response und Remission*) bei der RA ist. Wir konnten zeigen, dass die Hinzunahme patientenbezogener Parameter (*PROs*) die Vorhersagekraft des „komplexen prognostischen Modells“ weiter verbessern konnten.

Die Arbeit unterstreicht den hohen Stellenwert der patientenbezogenen Fragebögen und Tools, da diese die Vorhersagekraft der MRT-Untersuchungen allein weiter verbessern konnten. Die Ergebnisse dieser Studie machen deutlich, dass multifaktorielle Modelle zusätzlich dazu beitragen können, den Krankheitsverlauf der RA vorherzusagen

und so die Entscheidungsfindung bezüglich individualisierter Therapie unterstützen können, um somit eine finale Remission zu erreichen.

Studien mit einer größeren Patientenzahl sind jedoch notwendig, um die Ergebnisse zu verifizieren und im klinischen Alltag konsequent umzusetzen.

Abstract

Introduction: Rheumatoid Arthritis belongs to the most common chronic inflammatory diseases with a global prevalence of 0,5 to 1 %. It is an autoimmune disease which is characterized by a chronic, painful and destructive synovitis which can lead to lower quality of life and unemployment due to articular malfunction if untreated. Despite the improvement of therapeutic options like DMARD and biologicals, the prediction of treatment response in daily clinical practice is still challenging.

Due to the variety of clinical presentation of the disease an early personalized therapy using predictors is desirable.

Since early remission is of high importance for the long-term outcome in RA patients, new valid prognostic markers are needed which in turn may help to detect response or non-response from the beginning of therapy.

Objective: To identify prognostic markers of patient reported outcome (PRO) and their synergistic potential on the retrospectively elaborated predictive imaging and serological parameter for clinical response and remission in early RA patients to enable personalized therapy from the beginning.

Methods: The BMBF funded multicenter Arthromark initiative consisted of the following four sites: Berlin, Frankfurt, München und Düsseldorf. During this collaborative study the site Düsseldorf was responsible for the prospective investigation of patient data, the examination of magnet resonance imaging (MRI) of the clinical dominant hand and the analysis of serological biomarkers for response and remission. 28 seropositive RA patients according to 2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria at the age of 39-74 with high disease activity and a disease duration of less than 6 months were assessed prior to initiating methotrexate (MTX) therapy after 3- and 6-months intervals. Baseline assessment included magnet resonance imaging (MRI), arthrosonography, laboratory, and patient-reported outcome (PRO) markers. The PRO parameters patient's current grade of self-sufficiency (PSS), patient's subjective description of general health condition in the last seven days (GHC-7d) and patient's subjective description of current health general condition (GHC-now) describe the general condition of the patient and functional limitations with regard to the

actual health status or the status of the past 7 days without incorporating individual symptoms.

We did a reevaluation of the clinical, serological and imaging data after 3 and 6 months. Remission and response were defined according to EULAR criteria. Random-Forest analysis was applied to identify possible predictive markers for response or remission. To detect their predictive power, general regression models were calculated for (a) the PRO parameters and (b) the already identified parameters Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) separately and in combination. Permutation test was used to investigate the difference between the models for RAMRIS and RANKL and the combined models.

Results: The Random Forest analysis showed that the PRO parameter GHC-7d is predictive for both response and remission. While the markers PSS und GHC-now are predictive for remission only. This was confirmed in the respective general regression models (response: AUC 0.882 (95 % CI = 0,74;1); remission: 0.886 (95 % CI = 0,704;1)). The combined models including RAMRIS parameters for response and RANKL for remission show a tendential improvement by adding the PROs (response: 0.947 (95 % CI = 0.853;1); remission: AUC of 0.963 (95 % CI = 0,884)) without achieving significance in the permutation test.

Conclusion: Previous studies showed the RAMRIS-Score being predictive for both response and remission in RA. We found out that the combination of PROs, imaging and serological biomarkers seems promising to improve the predictive power of already existing models in early RA patients. This study underlines the great importance of patient reported questionnaires and tools which improve the power of prediction compared to MRI scan alone. The results of this study show that multifactorial models can help to predict the disease outcome of RA patients and thus support the decision-making process to achieve the undisputed goal of remission.

Studies with a larger number of patients using these multifactorial models are necessary for the verification of these results and the consequent implementation in clinical practice.

Abkürzungsverzeichnis

RA	rheumatoide Arthritis
HLA	Human Leukocyte Antigen
TH17	T-Helferzelle 17
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic Drugs
MTX	Methotrexat
EULAR	European League Against Rheumatism
ACR	American College of Rheumatism
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
RF	Rheumafaktor
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Proteine (=CCP)
MRT	Magnetresonanztomographie
MCP	Metacarpophalangealgelenk
PIP	proximales Interphalangealgelenk
DIP	distales Interphalangealgelenk
dGEMRIC	delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage
GAG	Glykosaminoglykane
KM	Kontrastmittel
PRO	Patient Reported Outcome
RAID	Rheumatoid Arthritis Impact of Disease
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
ICH	International Conference on Harmonisation

DAS28	Disease Activity Score 28
HAQ	Health Assessment Questionnaire
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GHC-7d	Gesundheitszustand der letzten 7 Tage aus Sicht des Patienten
GHC-now	Momentaner Gesundheitszustand des Patienten
PSS	Grad der möglichen Selbstversorgung aus Patientensicht
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
FLASH	Fast Low-Angle Shot-Sequenz
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
AUC	Area Under the Curve
KI	Konfidenzintervall
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RANKL	Receptor Activator of NF-kappaB Ligand
MCII	Minimal Clinically Important Improvement
PASS	Patients Acceptable Symptom State
AHR	Aromatic Hydrocarbon Receptor
PBMC	mononukleärer Zellen des peripheren Blutes
SE	Shared Epitope
miRNA	mikroRNA
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
T2T	Treat-to-Target
LDA	Low Disease Activity
SDAI	Simplified Disease Activity Index
CDAI	Clinical Disease Acitivity Index

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition der rheumatoiden Arthritis.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Pathogenese und Ätiologie	2
1.3.1 Genetische Risikofaktoren.....	2
1.3.2 Umweltfaktoren	3
1.4 Klinik.....	4
1.5 Differentialdiagnose	5
1.6 Prognose	5
1.7 Therapie	7
1.8 Diagnostik.....	8
1.8.1 Klinische Untersuchung	9
1.8.2 Labordiagnostik	9
1.8.3 Bildgebung.....	10
1.8.3.1 Röntgen	10
1.8.3.2 Sonographie	10
1.8.3.3 MRT	12
1.8.3.4 dGEMRIC	13
1.9 Patient reported outcome (PRO).....	14
2 Prädiktion.....	17
3 Ziel.....	18
4 Material und Methoden	19
4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	19
4.2 Datenerhebung	20

4.2.1 Klinische Parameter und Fragebögen.....	20
4.2.2 Biomarker.....	22
4.2.3 Sonographie.....	22
4.2.4 MRT.....	22
4.3 Statistische Methoden.....	23
4.3.1 Random Forest Analyse.....	23
4.3.2 Logistische Regression.....	24
4.3.3 Vergleich der AUC-Werte.....	24
5 Ergebnisse.....	25
5.1 Charakterisierung der Patientengruppe.....	25
5.2 Random Forest.....	25
5.3 Modell der logistischen Regression.....	27
6 Diskussion.....	30
7 Zusammenfassung.....	36
8 Literaturverzeichnis.....	39
9 Anhang.....	52
9.1 Ethikvotum.....	52
10 Danksagung.....	54

1 Einleitung

1.1 Definition der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) gehört zu den häufigsten chronisch entzündlichen Gelenk-Erkrankungen. Sie ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die durch eine chronisch inflammatorische und destruktive Synovitis charakterisiert ist. Zusätzlich können mögliche extraartikuläre und systemische Manifestationen durch hohe Schmerzhaftigkeit und progredienter Gelenkzerstörung zu einer Reduzierung der Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität führen (1). Bei unzureichender Therapie führt die RA zu einer Erhöhung der Mortalität, wobei hier unter anderem durch die systemische Inflammation eine beschleunigte Arteriosklerose beobachtet wird (2). Die Hauptgründe für die erhöhte Mortalität sind kardiovaskuläre, infektiöse, hämatologische, gastrointestinale oder pulmonale Komplikationen (3).

Die Prävalenz der RA beträgt 0,5-1 %, während Frauen dreimal so häufig betroffen sind wie Männer (4). Die RA kann Menschen in jeder Altersgruppe betreffen, die Prävalenz steigt jedoch mit dem Lebensalter. Durch die demografische Alterung bekommt die RA auch eine große sozioökonomische Bedeutung.

Die Ätiologie der RA ist bis heute nicht klar identifiziert, wobei neben den genetischen Faktoren auch Umwelteinflüsse und der individuelle Lebenswandel eine Rolle spielen (4).

1.2 Epidemiologie

Global gesehen sind im vergangenen Jahrzehnt die altersstandardisierten Inzidenz- und Prävalenz-Raten für die RA in der Weltbevölkerung stetig gestiegen (5). Die weltweite Prävalenz beträgt 0,46 % in der Zeitperiode von 1980 bis 2018 (6), während die Prävalenz in indianischen Stämmen oder bei den Inuit mit bis zu 7,1 % deutlich höher angegeben wird (7,8). In den USA sind circa 1,3 Millionen der erwachsenen Bevölkerung, entsprechend 0,6-1 % der Bevölkerung von der RA betroffen (9). Die globale altersstandardisierte Prävalenzrate ist in der weiblichen Bevölkerung höher und steigt mit dem Alter. Sie hat bei Frauen ihren Höchststand in der Altersgruppe 70-74 und bei Männern in der Altersgruppe 75-79 (5). Es existieren regional divergierende Inzidenzen, so haben süd-

europäische Länder niedrigere mediane Inzidenzraten als nordeuropäische und nordamerikanische Länder (7). Im Jahr 2017 erreichte die Zahl der Inzidenzfälle weltweit in der Altersgruppe 50-54 ihr Maximum mit einer gesamten Inzidenz von 1,2 Millionen (5).

1.3 Pathogenese und Ätiologie

Die Pathogenese der RA ist gekennzeichnet durch eine Interaktion zwischen Umweltfaktoren und genetischen Faktoren. Zu den umweltbedingten Risikofaktoren gehören berufliche Insektizid-/ , Quarzstaub-/ oder Mineralstaubexposition, Adipositas, eine ernährungsbedingt zu hohe Natrium- Aufnahme und Nikotinabusus. Eine positive Familienanamnese erhöht das Risiko an einer RA zu erkranken circa um das Drei- bis Fünffache. Die Konkordanzrate bei Zwillingen ist erhöht, was die Rolle von genetischen Faktoren in der Pathogenese deutlich macht (10,11).

1.3.1 Genetische Risikofaktoren

Der *major histocompatibility complex (MHC)* und seine genetischen Varianten zeigen eine Suszeptibilität für die RA. Es wird diskutiert, dass unterschiedliche HLA-Allele für die Entstehung der unterschiedlichen Phänotypen der RA verantwortlich sein können und dass die RA sogar in weitere Untergruppen als nur in „seropositiv“ und „seronegativ“ unterteilt werden könnte (12).

Das „*Shared Epitope*“ Modell besagt, dass es eine Assoziation zwischen *Human Leukocyte Antigen (HLA)*-DRB1 Allelen und der RA gibt. Die Varianten *0101 *0102 *0401 *0404 *0405 *0408 *1001 *0402 des *HLA*-Gens teilen eine Sequenz von Aminosäureresten (QKRAA, QRRAA, RRAAA) für eine Peptidbindungsstelle des *MHC-II* Proteins. Kodiert ein *HLA*-Gen für ein *shared epitope (SE)*, kann das fertige *MHC-II* Protein mit der speziellen Peptidbindungsstelle citrullinierte Antigene binden. Bei der Citrullinierung wird durch posttranslationale Modifikation die Aminosäure Arginin in Citrullin umgewandelt. Die Ausstattung mit HLA-DRB1 Allelen, die für das SE kodieren, hat also einen Einfluss auf den anti-zyklisches citrulliniertes Peptid (ACPA)-Status der RA (13,14). Für die Merkmalsträger dieser *HLA*-Varianten, die den Autoimmunprozess der RA initiieren, bedeutet es eine Disposition für die Entwicklung einer RA. Individuen, die homozygot für das SE sind, haben auch das Risiko einen schweren Verlauf der RA zu erleiden (15).

Es ist zudem bekannt, dass neben den *HLA*-Genen auch sogenannte *single nucleotide polymorphisms (SNP's)* in Genen welche für verschiedene Zytokine wie IL10, IL6 und IFNG kodieren, eine Suszeptibilität für die RA zeigen (16).

Das Vorhandensein des TNF- α -308A Allels ist mit einem erhöhten Risiko für eine RA Suszeptibilität assoziiert und hat zudem einen prognostischen Wert bezüglich Stratifizierung der RA-Patienten und der Auswahl des Therapieregimen (17).

Auch wenn *HLA* und non-*HLA* Allele maßgeblich an der Pathogenese der RA beteiligt sind, können sie allein die genetische Anfälligkeit für die RA nicht erklären. Es gibt eine steigende Evidenz, dass epigenetische Prozesse ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der RA spielen. Epigenetische Mechanismen beinhalten Veränderungen in Chromatin und DNA welche die Genexpression regulieren ohne jedoch die DNA-Sequenz umzuwandeln. Dazu zählen zum Beispiel DNA-Methylierung, Veränderungen in Histonproteinen oder in der Genexpression durch mikroRNA (miRNA). MiRNA sind nicht-kodierende, einsträngige Moleküle, welche durch posttranskriptionale Regulierung eine wichtige Rolle in der Genexpression spielen. Kürzlich zeigte eine miRNA Expressionsanalyse im Synovialgewebe, dass hohe miR-5571-3p und miR-135b-5p Expressionslevel positiv mit RA und der Krankheitsaktivität korrelieren und somit Biomarker für die Prädiktion eines RA-Risikos darstellen (18).

1.3.2 Umweltfaktoren

Verschiedene Tiermodell- und Humanstudien lassen darauf schließen, dass einige Umweltfaktoren, wie zum Beispiel das Rauchen von Zigaretten, Feinstaubbelastung oder Ernährung die RA bei genetisch prädisponierten Individuen triggern können. So ist beispielsweise das Rauchen von Zigaretten, und den darin enthaltenen Schadstoffen, mit einer höheren Krankheitsaktivität der RA assoziiert (19). Zigarettenkonsum ist ein dosisabhängiger Risikofaktor für erhöhte Level von Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA), Autoantikörper welche die Differenzierung von knochenresorbierenden Osteoklasten induzieren (20). Das Rauchen von Zigaretten ist unter anderem über den *aromatic hydrocarbon receptor (AHR)-Pathway* an der Pathogenese der RA beteiligt. So fanden Cheng et al. eine hohe Menge an AHR und die Produkte der nachgeschalteten Genexpressionen in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) bei rauchenden RA-Patienten (20,21). Seror et al. konnten in einer prospektiven Studie

zeigen, dass bereits eine passive Exposition von Tabakrauch in der Kindheit das Risiko an RA zu erkranken erhöhen kann (22). Dies deckt sich mit der Annahme, dass externe Einflüsse in der frühen Phase der RA das autoimmune Geschehen triggern können.

Eine schwedische Studie untersuchte die Wirkung von organischen Stoffen auf die Entwicklung der RA und konnte zeigen, dass die Exposition gegenüber Tierstaub und Textilstaub das Risiko erhöht, eine seropositive sowie seronegative RA zu entwickeln (23). Eine weitere schwedische Studie fand heraus, dass auch anorganische Stoffe wie Silizium das Risiko an RA zu erkranken erhöhen (24). Die Ergebnisse passen gut zu der Hypothese, dass Zellen der Atemwege Luftpartikel als Antigene präsentieren und somit die Aktivierung des adaptiven Immunsystems triggern können (25). Zaccardelli et al. stellten in einer Fall-Kontroll-Studie fest, dass Asthma stark assoziiert ist mit erhöhten ACPA-Werten im Blut vor der RA Diagnose, was darauf schließen lässt, dass eine chronische Entzündung der Mukosa der Atemwege über eine ACPA-Produktion maßgeblich an der Pathogenese der RA beteiligt sein kann (26).

Auch Bakterien des Gastrointestinaltraktes können durch eine Induktion der Citrullinierung zur Entwicklung der RA beitragen. Wie zum Beispiel das Bakterium *Porphyromonas gingivalis*, welches bei Parodontose Patienten zu finden ist. Eine Parodontose kann also ein Risikofaktor für eine anti-CCP Positivität sein (27).

Adipositas erhöht ebenfalls nicht nur das Risiko an RA zu erkranken, sondern steht auch in Zusammenhang mit einer erhöhten Krankheitsaktivität und einem schlechteren Therapieansprechen, verglichen zu normalgewichtigen Patienten (28,29). Auch ein hoher sozioökonomischer Status ist assoziiert mit einem niedrigeren Risiko an RA zu erkranken (30).

1.4 Klinik

Klinisch präsentiert sich die beginnende RA häufig initial mit unspezifischen Prodromalsymptomen wie Fieber oder Abgeschlagenheit, Morgensteifigkeit, aber auch bereits mit einer manifesten Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der Gelenkkapsel und Sehenscheiden sowie einem symmetrischen Befall der Hand- und Fingergelenke oder auch

der Zehengelenke. Die Krankheit tritt meist in Schüben auf und verläuft von mild remittierend über progredient aggressiv bis selbstlimitierend. Je früher die Diagnosestellung und der Therapiebeginn, desto besser sind die Prognose und der Verlauf der Erkrankung. Schwere artikuläre Komplikationen können im Verlauf vorkommen, dies in Form von Ulnardeviation der Finger am Metacarpophalangealgelenk (MCP)-Gelenk, Schwanenhals und Knopflochdeformität, insbesondere bei Schäden an der Gelenkkapsel oder Subluxationen bis hin zu Dislokationen der distalen Ulna (31).

1.5 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose der RA umfasst metabolische, entzündliche und reaktiv-infektiöse Krankheitsbilder. Dies stellt den Rheumatologen oft vor eine diagnostische Herausforderung, da die differentialdiagnostischen Krankheitsbilder in der klinischen Praxis hinsichtlich arthritischer Gelenkbeteiligung und extraartikulärer Manifestation eine RA imitieren können. Die Differenzierung zu den häufiger auftretenden degenerativen Gelenkerkrankungen des Alters wie z.B. Arthrose kann oft bereits durch die Anamnese erreicht werden. Denn im Gegensatz zu der RA mit Ruheschmerz und Morgensteifigkeit sind degenerative Gelenkerkrankungen durch Belastungsschmerz gekennzeichnet (32). Unter den Kristallarthropathien decken sich einige klinische Charakteristika im chronischen Stadium der Gichtarthritis mit denen der RA. Der Nachweis von Kristallen in der Synovialflüssigkeit sowie das Fehlen von Autoantikörpern (RF und ACPA) führt zu einer sicheren Abgrenzung gegenüber der RA (33).

Die Psoriasisarthritis stellt sich wie die RA klinisch ebenfalls mit einer Morgensteifigkeit sowie im Verlauf mit erosiven Veränderungen der Gelenke bis hin zu Deformitäten dar, jedoch können die typischen Hautveränderungen, Onychodystrophien oder Onycholyse dem Untersucher oftmals zu einer Abgrenzung gegenüber der RA verhelfen (34). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist das Befallsmuster der betroffenen Gelenke. Bei der Psoriasis-Arthritis sind nicht wie bei der RA die MCP's oder proximalen Interphalangealgelenke (PIP's) betroffen, sondern typischerweise die distalen Interphalangealgelenke (DIP's), insbesondere mit Nagelbefall, oder der Strahlbefall (Daktylitis) (32).

1.6 Prognose

Das Outcome für Patienten mit RA hat sich in den letzten 25 Jahren deutlich verbessert. Dies ist unter anderem den modernen Therapiestrategien zuzuschreiben, welche eine

bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität ermöglichen. Im Zeitalter der *Treat-to-Target*-Strategie (*T2T*) und modernen Biologika ist und bleibt eine anhaltende klinische Remission das eigentliche Therapieziel. Die Prognose der RA variiert dennoch stark von vollständiger und anhaltender Remission bis hin zu chronisch destruktiven Arthritiden. Die Gelenkdestruktion kann zu einer Deformität führen und somit zu einem Funktionsverlust und zum Beispiel daraus resultierender Berufsunfähigkeit führen. Dies stellt eine hohe sozio-ökonomische Belastung dar. Der beschriebene Funktionsverlust kann durch die erschwerte Durchführbarkeit von Alltagsaktivitäten die Lebensqualität und das emotionale Wohlempfinden stark beeinflussen.

Die Biologika haben die Therapiemöglichkeiten und somit auch die Langzeit-Prognosen der RA Patienten revolutioniert. Gemessen an ACR-Response-Kriterien erreichen mithilfe moderner Therapien wie etwa der TNF-Inhibitoren circa 60-70 % der Patienten einen ACR20, 40 % einen ACR50 und 20 % der Patienten einen ACR70 (35). Die breite Auswahl an Präparaten ermöglicht mehrere Umstellungen auf andere Biologikaklassen, falls das Therapieansprechen ausbleibt. Die Studienergebnisse der *British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis* zeigen, dass 6 % der insgesamt 13.502 Patienten *bDMARD* refraktär sind. Das heißt 6 % der Patienten die eine initiale Therapieeinstellung mit einem TNF-Inhibitor erhalten haben, mussten wegen fehlendem Therapieansprechen oder anderen Gründen auf ein zweites und drittes Biologikum umgestellt werden (36). Erhöhte humorale Entzündungszeichen- als Ausdruck einer systemischen Inflammation- zum Erkrankungsbeginn sind mit einem schlechten Outcome und einer anhaltend hohen Krankheitsaktivität assoziiert (37). Ein Krankheitsbeginn nach dem sechzigsten Lebensjahr ist mit einem schnelleren Funktionalitätsverlust assoziiert als ein Krankheitsbeginn in jüngerem Alter (38). Patienten mit einem niedrigen sozioökonomischen Status haben ein insgesamt schlechteres Outcome bezüglich Krankheitsaktivität, Funktionsverlust, mentale Gesundheit, Lebensqualität und sogar der Mortalitätsrate (39–42). Ein früher Therapiebeginn mit *DMARD's* innerhalb der ersten 6 Monate nach Symptombeginn verbessert das Outcome der RA signifikant (43) (44).

1.7 Therapie

Die Therapie der RA ist multimodal und besteht aus einem medikamentös systemischen Teil, der Ergotherapie und Krankengymnastik, physikalischen Anwendungen und Patienten-Schulungen. Auch ist eine komplementäre psychosomatische Behandlung zum Beispiel zur Krankheitsbewältigung ein wichtiger Baustein der multimodalen Therapie.

Eine effektive Therapie chronischer Erkrankungen beinhaltet das regelmäßige Monitoring der Krankheitsaktivität, das Evaluieren, ob ein festgelegtes Therapieziel erreicht wurde und gegebenenfalls das Anpassen der Therapie, sollte das Therapieansprechen insuffizient sein oder nicht erreicht werden können. Die 3 Schritte, Therapieziel definieren, Fortschritt erfassen und Therapie modifizieren, wurden als das sogenannte T2T-Konzept formuliert und in nationale und internationale Behandlungsleitlinien der RA inkorporiert.

In den im Jahr 2019 überarbeiteten EULAR-Empfehlungen zum Management der RA wird als Therapieziel die anhaltende Remission, oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität festgelegt. Bei einer aktiven Erkrankung sollte die Frequenz des Monitorings alle 1 bis 3 Monate sein. Falls innerhalb der ersten 3 Monate keinerlei Verbesserung der Krankheitsaktivität zu sehen ist oder das Therapieziel „Remission“ innerhalb der ersten 6 Monate nicht erreicht wurde, sollte die Therapie angepasst beziehungsweise eskaliert werden (45).

Das „*Window of opportunity*“ Konzept besagt, dass eine frühe therapeutische Intervention, schnellst möglich ab Krankheits-/ Symptombeginn, für höhere Langzeit-Remissionsraten sorgt und das Outcome für Funktionalität und Prognose verbessert (46). Das Konzept basiert auf Ergebnissen klinischer Studien, die zeigen, dass erstens eine *disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)* Therapie mit der spätestens 6 Monate nach Symptombeginn begonnen wird, das Risiko eine Behinderung durch Funktionsverlust nach 5 Jahren zu erleiden, halbiert (43). Zweitens die Zahl der Erosionen der RA-Patienten mit der Krankheitsdauer bis zu Ersttherapie korreliert (47).

In der medikamentösen Therapie der RA werden symptomatische Therapien wie NSAIDs von krankheitsmodifizierenden Therapien, die sogenannten *DMARDs* unterschieden.

Die *DMARDs* werden unterteilt in konventionelle *DMARDs* (*csDMARDs*) wie Methotrexat (MTX) oder Sulfasalazin, Biologika (*bDMARDs*) und *targeted synthetic DMARDs* (*tsDMARDs*).

Die EULAR empfiehlt als therapeutischen Algorithmus im ersten Therapieschritt mit einem *csDMARD*, genauer mit MTX als Therapeutikum der Wahl zu beginnen. Wenn dies nicht zu einer Remission führt oder die Krankheitsaktivität nur unzureichend mindert, sind *bDMARDs* oder *tsDMARDs* einzusetzen. MTX kann die Basis für viele Kombinationstherapien mit anderen *csDMARDs* oder *bDMARDs* sein (45).

Kortikosteroide haben auch heute noch ihren festen Stellenwert in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, wobei immer deutlicher wird, dass diese aufgrund ihrer möglichen Nebenwirkungen wie zum Beispiel Osteoporose, nicht als dauerhafte Monotherapie oder überhaupt in der Langzeittherapie eingesetzt werden sollten. Kortikoide können gut kurzzeitig, im Rahmen eines Schubs, als Akuttherapie eingesetzt werden. Sie wirken antiinflammatorisch und können die Krankheitsaktivität senken.

Mit den neuen *DMARDs* (*cs-* und im Verlauf auch *b-* und *tsDMARDs*) kamen neue Therapieoptionen und Kombinationen auf. Diese zeigten große Effektivität und Sicherheit in der Linderung der Symptome, in der Prävention des Osteodestruktion und damit des Funktionsverlustes mit einem vergleichsweise geringeren Nebenwirkungsprofil. Trotz des enormen Fortschrittes in der Therapie der RA bleibt die Zahl der „*non-responder*“ dennoch hoch und eine komplette Remission ist in nur ca. 20-25 % aller RA-Fälle möglich (4). Deshalb ist die Etablierung neuer Instrumente nötig, mit dem Ziel einer frühzeitigen Diagnosesicherung und individualisierten Behandlungsstrategie. Eine somit erreichte effektivere Therapie unter Senkung der hohen sozioökonomischen Kosten, ermöglicht gleichzeitig einen optimierten Behandlungserfolg.

1.8 Diagnostik

Die Diagnostik der RA besteht aus den verschiedenen Komponenten wie der klinischen Untersuchung, Labordiagnostik und bildgebenden Verfahren. Die aktuellen Klassifikationskriterien des *American College of Rheumatology (ACR)* können zusätzlich bei der Einordnung einer entzündlichen Gelenkerkrankung helfen und dienen der Rekrutierung

von Patienten in klinischen Studien und der Vergleichbarkeit von Patienten innerhalb der Studien (48).

1.8.1 Klinische Untersuchung

Die zwei wichtigsten Merkmale einer Inflammation eines Gelenks sind Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung. Als Schwellung wird die Weichteilschwellung an den Gelenkrändern bezeichnet, die durch eine synoviale Proliferation und einen begleitenden Erguss entsteht. Die Flüssigkeit lässt sich durch Druck verschieben. Um die Druckschmerzhaftigkeit eines Gelenks zu bewerten, wird nach dem *EULAR Handbook of Clinical Assessments In Rheumatoid Arthritis* durch den Untersucher so viel Druck mithilfe seines Daumens und Zeigefingers ausgeübt, bis sich das Nagelbett weiß verfärbt. In der klinischen Praxis werden meist 28 Gelenke, davon 10 proximale Interphalangealgelenke, 10 Metacarpophalangealgelenke, Hüft- und Kniegelenke, sowie Schulter- und Ellbogengelenke auf diese Weise untersucht. Da jede Untersuchung stark vom Untersucher abhängt, ist neben dem hohen Zeitaufwand die Inter-/ und Intraobserver Reliabilität eine Limitation dieser diagnostischen Methode (49).

1.8.2 Labordiagnostik

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives-Protein (CRP) sind Laborparameter, die als Akute-Phase-Parameter eine Entzündung repräsentieren und bei der RA einen Hinweis auf eine Krankheitsaktivität geben. Eine permanent erhöhte BSG korreliert dabei oft mit der Höhe der radiologischen Progression (50). Die Normwerte BSG werden alters- und geschlechtsspezifisch angegeben.

Der immunologische Parameter Rheumafaktor (RF) kann in 80-85 % der Fälle im Serum von RA-Patienten nachgewiesen werden und ist ein polyklonaler Antikörper, der sich gegen das FC-Fragment der Immunglobuline der Klasse G richtet (51). Da sie auch zur normalen Immunantwort beispielsweise bei EBV-Infektionen gehören, kommen sie auch bei gesunden Menschen vor (52), dann aber überwiegend in der Klasse M. Außerdem sind die RF der physiologischen Immunantwort multireaktiv und wenig affin, die der RA-Patienten jedoch monoreaktiv und hochaffin (53). Hohe Titer der RF-Isotypen IgM und IgA sind hinweisend auf eine RA (54). Ein erhöhter RF-Serumlevel steht meist im Zusammenhang mit erhöhter Krankheitsaktivität (55) und kann auch Hinweis auf ein

höheres erosives Potential sein (55). Die Sensitivität des RF-Isotyp IgM liegt zwischen 65-73 % und die Spezifität zwischen 82-88 % (56).

Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA's) oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (*CCP*) können oft Jahre vor Krankheitsbeginn (57) und bei circa 70 % der Patientenserum nachgewiesen werden. ACPA sind spezifischer für die RA als der RF (58). Lediglich 1-3 % gesunder Individuen sind positiv für ACPAs und das mit sehr geringen Werten (59). Ihre diagnostische Spezifität liegt bei circa 96 % die Sensitivität bei 66 %. Sie sind aufgrund dieser Daten Teil der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien (60). Der Nachweis von ACPAs im Patientenserum steht im Zusammenhang mit einem schweren und meist erosiven Krankheitsverlauf (61).

1.8.3 Bildgebung

Heute spielen moderne bildgebende Verfahren im Rahmen der Diagnostik, Erfassung von Krankheitsaktivität, Prognoseabschätzung und der Therapiekontrolle der RA eine zunehmende Rolle. Denn zusätzlich zur klinischen Remission lautet inzwischen die Zielsetzung die radiologische Progression aufzuhalten (62), damit Funktionalität, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit erhalten werden können.

1.8.3.1 Röntgen

Das konventionelle Röntgen gilt auch heute noch als Goldstandard. Als diagnostisches Mittel kann es den Krankheitsverlauf dokumentieren und meist irreversible Gelenkveränderungen sichtbar machen (63,64). Im Röntgenbild können eine Reihe von Veränderungen bei der RA detektiert werden, wie zum Beispiel Osteoporose, Zysten, Erosionen, Gelenkspaltverschmälerung, Ankylose und Subluxationen (64). Die Vorteile des Röntgen sind die Schnelligkeit, die Kosteneffektivität und die einfache Reproduzierbarkeit. Ihre Sensitivität jedoch ist in den frühen Stadien der RA sehr gering.

1.8.3.2 Sonographie

Mithilfe der Power-Doppler (PD) Funktion kann entzündliche Synovialmembran oder Sehenscheide mit einer erhöhten Vaskularisierung dargestellt werden, welches Hinweise auf eine Synovialitis sein können (65). In verschiedenen Studien zeigte sich eine höhere Sensitivität der Arthrosonographie bezüglich der Detektion von Synovialitis im Vergleich zur klinischen Untersuchung (65). Neben der Synovialitis lassen sich mithilfe der Sonographie auch weitere Pathologien wie die Tenosynovitis, Knochenerosionen

oder Knorpelschäden darstellen (66,67). Die häufigste Indikation für eine Sonographie ist nach der Erfassung und Überwachung der Krankheitsaktivität die strukturelle Absicherung der Diagnose (68). Die am häufigsten im klinischen Alltag sonographierten Gelenke sind Handgelenke und MCP-Gelenke (69). Eine mithilfe der Sonographie detektierte subklinische Krankheitsaktivität ist prädiktiv für spätere strukturelle Schäden oder Krankheitsschübe bei Patienten in Remission (70). So scheinen bei Patienten, die mit *bDMARDS* behandelt werden, schlechte PD-Scores drei Monate nach Therapiebeginn, einen hohen prädiktiven Wert für eine fehlende Therapie-Response nach 6 Monaten zu haben. Dies macht deutlich, dass die Reagibilität der Krankheitsaktivität in der Sonographie eine Prädiktion des Therapieansprechens ermöglicht (71). Aber auch Krankheits-schübe oder ein Misserfolg beim Ausschleichen einer medikamentösen Therapie können durch eine sonographisch dargestellte PD-Aktivität vorhergesagt werden (72,73). Die EULAR empfiehlt daher bei Diagnosestellung die Hinzunahme der Sonographie zusätzlich zu den klinischen Kriterien, vor allem wenn die Definition einer RA noch unklar ist (62). Die sonographische Untersuchung kann auch zur Differenzialdiagnostik dienen, da man eine Gelenkentzündung von einer Tenosynovialitis, Bursitis oder anderen Läsionen, welche die typische Klinik einer Synovialitis nachahmen können, sonographisch voneinander unterscheiden kann. (74,75).

Ein Beispiel für die Praktikabilität der Sonographie im klinischen Alltag ist der durch eine Schweizer Arbeitsgruppe entwickelte *Swiss Sonography in Arthritis and Rheumatism Score (SONAR-Score)*. Dieser umfasst den B-Mode- und Power Doppler (PD)-Mode-Ultraschall von 22 Gelenken (MCP- und PIP-Gelenke II–V, Handgelenke, Ellenbogen sowie Kniegelenke beidseits) und zusätzliche Knorpelmessungen. Die Arbeitsgruppe konnte anhand einer Querschnittskohorte mit 536 Patienten aufzeigen, dass der *SONAR-Score* signifikant mit der Veränderung in der Krankheitsaktivität korrelierte, gemessen anhand des klinischen DAS (76).

Der deutsche US7-Score beinhaltet die Untersuchung von insgesamt 7 Gelenken von klinisch dominanter Hand und Fuß des Patienten (Handgelenk, MCP2, MCP3, PIP2, PIP3, MTP2, MTP5) im B-Mode und PD-Mode. Der US7-Score reflektiert signifikant den Therapieerfolg, hat einen vergleichsweise geringen Zeitaufwand und wird daher häufig in den klinischen Praxisalltag integriert (77).

Die Sonographie kann außerdem durch eine Visualisierung der krankheitsspezifischen Strukturveränderungen, anhand der eigenen Anatomie in Echtzeit, zur edukatorischen Patientenschulung beitragen. Ferner unterstützt sie die Vertrauensbildung bezüglich der Notwendigkeit der medizinischen Intervention (78).

In Synopsis repräsentiert die Arthrosonographie Vorteile der Kostenersparnis, der fehlenden Invasivität und Strahlenbelastung, der guten Verfügbarkeit und Portabilität, der Bildgebung in Echtzeit, der hohen Sensitivität bei der Detektion der Synovialitis und der insgesamt höheren Sensitivität bei der Detektion von Erosionen, verglichen zum konventionellen Röntgen (79–83). Nachteile der Sonographie sind die Untersucherabhängigkeit und der erhebliche Zeitaufwand.

1.8.3.3 MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das ohne ionisierende Strahlung auskommt und physikalisch auf den Prinzipien der Kernspinresonanz beruht. Sie ermöglicht eine detaillierte überlagerungs- und verzerrungsfreie Darstellung von Weichteilgewebe in jeder Ebene anhand von Schnittbildern (84). T1-gewichtete Bilder mit oder ohne Fettsuppression, vor- oder nach Kontrastmittelgabe sowie T2-gewichtete Bilder mit *short tau inversion recovery (STIR)*, in welchen sich wasserhaltige Strukturen hyperintens darstellen, sind die Standardsequenzen, die in der Diagnostik peripherer Gelenke der RA eingesetzt werden. Knochenerosionen können beispielsweise anhand von T1-gewichteten Schnittbildern dargestellt werden. Nach intravenöser Applikation von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel kann eine Inflammation der Synovialis sichtbar gemacht werden. Die zuvor genannte *STIR*-Sequenz kann Knochenmarksödeme gut darstellen (84). Die MRT hat den entscheidenden Vorteil, entzündliche Weichteilveränderungen, wie die Synovialitis darstellen zu können, sogar noch bevor diese durch die klinische Untersuchung oder durch das Röntgen auffällig werden. So konnte beispielsweise in 66% der Fälle von untersuchten Handgelenken eine subklinische Inflammation im MRT nachgewiesen werden, bevor eine Gelenkschwellung auftrat (85). Eine Inflammation im MRT ist sogar assoziiert mit der Progression einer bisher klinisch inapparenten Arthritis, *clinically suspect arthralgia (CSA)*, in eine Arthritis, unabhängig von ACPA-Status oder CRP (86,87) Die MRT wird aus diesen Gründen besonders in Fällen in denen die Diagnose der RA noch nicht sicher gestellt ist, heute zunehmend häufiger eingesetzt

(62). Der OMERACT *RA-MRI-Score (RAMRIS)* ist ein Scoring-System, welches von 1998-2002 durch eine internationale OMERACT MRT-Arbeitsgruppe validiert und eingeführt wurde, um eine semiquantitative Graduierung von sichtbarer Inflammation und strukturellen Schäden in der MRT-Bildgebung zu ermöglichen. Der *RAMRIS* wird heute, wegen des vergleichsweise hohen zeitlichen Aufwandes, vornehmlich in klinischen Studien eingesetzt. Der *RAMRIS* beinhaltet die Definition der drei wichtigsten Gelenkpathologien der RA (Knochenmarksödem, Knochenerosion, Synovialitis) und ein Punktesystem für die semiquantitative Evaluation (88,89). Seit 2002 wurden im Rahmen des technischen Fortschrittes der MRT-Bildgebung zwei zusätzliche Pathologien dem *RAMRIS* hinzugefügt. Diese sind zum einen der Knorpelverlust/Gelenkspaltverengung (90–92) und Tenosynovitis (93), welche ein häufiges und meist früh in der RA auftretendes, entzündliches Merkmal darstellt und zu Sehnenrupturen und Knochenerosionen führen kann (94–96). Knochenmarködeme und Knorpelveränderungen sind ebenfalls schon in einem frühen Stadium im MRT sichtbar. Entzündliche Veränderungen können somit weit vor dem irreversiblen Gelenkschaden diagnostiziert und infolgedessen schneller und effizienter therapiert werden (97–99). Die Sensitivität für die Erfassung von Erosionen des MRT ist höher als die des konventionellen Röntgen, die Spezifität des MRT, muss jedoch noch genauer eruiert werden (79).

1.8.3.4 dGEMRIC

Die Fingergelenke sind die bei der RA, am häufigsten betroffenen Gelenke, insbesondere die MCP-Gelenke (100).

Der MRT-Bildgebung der Hand und der Finger kommt daher eine stetig wachsende Bedeutung in der klinischen Untersuchung der RA zu. *Delayed Gd (DTPA)² enhanced MRI of the cartilage (dGemric)* ist eine Technik zur Messung der Knorpelaktivität und -qualität, die zunehmend in klinischen Studien und vereinzelt auch im klinischen Alltag eingesetzt wird. Glykosaminoglykane (GAG) als wesentlicher Bestandteil der Knorpelmatrix, binden durch ihre negative Ladung Kationen, vor allem Natrium an den Extrazellularraum. Diese Kationen binden wiederum Wasser, wodurch ein Druck erreicht wird, der maßgeblich für die Resistenz im Knorpel verantwortlich ist. Das *dGEMRIC*-Verfahren beruht auf der anionischen Eigenschaft des $Gd(DTPA)^2$, welches sich als negativ geladenes

Kontrastmittel anreichert, sobald es durch GAG-Verlust zu einer Verminderung der negativen Ladungsdichte kommt. Die T1-Bildgebung misst die intrakartilaginäre Kontrastmittel (KM)-Anreicherung, welche wiederum ein Parameter für den GAG-Gehalt und somit für die Unversehrtheit des Knorpels ist (101–103).

Miese et al. demonstrierten im Jahr 2010 in einer Studie die technische Machbarkeit des *dGEMRIC* Verfahrens erstmalig an den Fingergelenken von RA-Patienten. Trotz morphologisch unauffälligem Knorpel zeigten sich bei RA erniedrigte *dGEMRIC*-Indizes, was bereits auf einen Knorpelschaden auf molekularer Ebene hinweist (104).

1.9 Patient reported outcome (PRO)

In den letzten Jahren rücken neben den o.g. Verfahren auch zunehmend die patientenorientierten Outcome Parameter (PRO) in den wissenschaftlichen und klinischen Fokus, da diese konkret die für den einzelnen Patienten bestehenden Probleme und Einschränkungen wiedergeben. Auch in klinischen Studien werden sie zunehmend von den Behörden und Kostenträgern eingefordert und abgefragt, um auch patientenindividuell das Outcome bewerten zu können.

PRO sind subjektive Angaben direkt vom Patienten selbst, seine Gefühle oder Funktion bezüglich seines Gesundheitszustandes beschreibend, frei von jeglicher Interpretation durch medizinisches Personal. PRO können sich auf Symptome, den funktionellen Status, Medikamentenverträglichkeit oder Empfindungen beziehen (105). Ein großer Vorteil von PRO's gegenüber untersucher-bedingten Angaben ist, dass sie sowohl orts- als auch zeitunabhängig sind und so ein flexibles, auf den Patienten zugeschnittenes Monitoring aus der Ferne ermöglichen, wobei eine teilweise fehlende Objektivierbarkeit die Interpretation erschwert (106).

1994 entschieden Experten vom *ACR*, *EULAR* und *OMERACT* erstmals im Konsens über einen Kernsatz an Variablen die in klinischen Studien der RA gesammelt werden sollten. Neben Akute-Phase-Proteinen wie BSG und CRP und die Anzahl der betroffenen Gelenke gehörten zu diesem Kernsatz an Variablen zudem drei PRO's: 1) Schmerz, 2) Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und 3) Einschätzung der funktionellen Kapazität durch den Patienten (58,59). Die Wichtigkeit der Patientenperspektive reali-

sierend sind seit 2002 Patienten als Recherchepartner durch *OMERACT* in die Entwicklung von PRO's einbezogen worden (60). Kürzlich wurde noch eine vierte PRO, nämlich Müdigkeit/Erschöpfung durch eine *OMERACT* Konsensus-Entscheidung hinzugefügt (35). Dies repräsentiert eine Landmarke in der RA und ist eine direkte Konsequenz aus der Beteiligung der Patienten als Recherchepartner (38,60,61). Psychologische Aspekte wie beispielsweise Strategien für Krankheitsverarbeitung und Krankheitswahrnehmung scheinen einen Teil zu dem Gesundheitszustand der Patienten beizutragen (62), während subjektive Aspekte wie die Morgensteifigkeit zur Baseline prädiktive Eigenschaften bezüglich Remission der frühen RA zeigen (63).

Die vorausgehende Literatur thematisiert ebenfalls die prognostischen Eigenschaften der PRO. In der Tat deckt sich dies mit dem globalen Trend von mehr patientenzentrierter Medizin und wachsendem Streben nach partizipativer Entscheidungsfindung (105). Daher involviert die klinische Versorgung der Patienten mit rheumatoider Arthritis heutzutage mehr und mehr ein patientenzentriertes Management durch ein multidisziplinäres Team in das neben den behandelnden Rheumatologen auch Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Allgemeinmediziner fest eingebunden sind. Viele dieser medizinischen Fachkräfte haben bereits Erfahrung mit einer Patientenversorgung basierend auf PRO's. Die *ACR* und *EULAR*-Leitlinien empfehlen eine Therapie der RA basierend auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Rheumatologen und Patienten (45,107). Die Vorteile von partizipativer Entscheidungsfindung sind unter anderem eine bessere Compliance des Patienten und die Zufriedenheit des Patienten mit Therapieentscheidungen (45,108).

PRO's sind somit patientenberichtete Endpunkte, die verschiedene Aussagen des patientenindividuellen Gesundheitszustandes abbilden können. So können PRO's beispielsweise Bewertungen über die Funktionalität, die Lebensqualität oder Symptome des einzelnen Patienten wiedergeben. Der Gebrauch von PRO-Parametern ermöglicht ein sowohl orts- und Untersucher unabhängiges als auch kosten- und zeiteffizientes Monitoring des Krankheitsverlaufs der RA. Dennoch wird bisher in der klinischen Praxis wenig Gebrauch von PRO's gemacht. Bis heute werden vor allem objektive Marker der Inflammation wie zum Beispiel Akute-Phase-Proteine oder die Anzahl an geschwollenen Gelenken zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen (105,109–111).

Der Fortschritt in der Therapie der RA zeigt sich in der erfolgreichen Unterdrückung der Inflammation und sinkender Mortalität (112,113). Doch es zeigt sich, dass ebendieser Fortschritt einen weitaus geringeren Einfluss auf patientenbezogene Endpunkte wie Müdigkeit, Schmerz und Depression haben kann (114). Barton et al fanden heraus, dass es häufig eine klinisch relevante Diskrepanz zwischen Patientenangaben und Untersucherangaben bezüglich der Krankheitsaktivität gibt. So schätzen die Ärzte die Krankheitsaktivität häufig geringer ein als der Patient selbst (115). Die Diskrepanz zwischen untersucherbezogenen Endpunkten und patientenbezogenen Endpunkten macht ein Einbeziehen von PRO in die klinische Beurteilung der RA für ein ganzheitliches Management der RA im Sinne einer *Treat-to-Target* Strategie unausweichlich (115,116).

2 Prädiktion

Die zwei wichtigsten Aspekte der Prädiktion der RA sind 1. die Wahrscheinlichkeit einer Progression der Krankheitsaktivität bzw. das Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf und 2. das Ansprechen oder Versagen einer Therapie.

Circa 60 % der RA-Patienten verfehlen unter einem *csDMARD* das Therapieziel einer Remission oder zumindest einer niedrigen Krankheitsaktivität (*low disease activity= LDA*) (117). Für diese Patienten müssen die Rheumatologen unter der großen Auswahl an *b*- und *tsDMARDs* das passende Therapeutikum zu finden. Schaut man hingegen in Studienprotokolle, in denen Patienten als erstes Biologikum einen TNF-Inhibitor erhielten, so erreichen nur circa 30-40 % der Patienten ein inadäquates Therapieansprechen (118). Dies führt zwangsläufig häufig dazu, dass verschiedene Therapieprinzipien „ausprobiert“ werden müssen, um das passende Therapeutikum für den individuellen Patienten zu finden. Die Folge für den Patienten ist eine unveränderte oder gar steigende Krankheitsaktivität, welche wiederum zu irreversiblen Gelenkzerstörung, chronischen Schmerzen, vermehrten Einsatz von Glukokortikoiden, Frustration sowohl auf Seiten des Patienten als auch des Behandlers und einem ungünstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis führen kann (119). Eine frühzeitige proaktive Identifikation von Patienten, welche nicht auf eine Erstlinientherapie mit einem *csDMARD* ansprechen werden, ist also essenziell, um eben diese Patienten engmaschig beobachten zu können und alternative Therapeutika individuell an den Patienten anzupassen.

3 Ziel

Um herauszufinden wie hoch der prognostische Wert einzelner PRO's ist, wird in dieser Arbeit anhand von Fragebögen und verschiedenen statistischen Modellen ermittelt, ob eine Korrelation zwischen Therapieansprechen oder Remission und verschiedenen subjektiven Patientenangaben besteht. Zusätzlich wurde ein möglicher synergistischer Effekt der PRO's mit dem Bildgebungsparameter der MRT „RAMRIS“ und dem serologischen Parameter RANKL in Bezug auf Therapieansprechen und Remission untersucht, welche in Vorstudien als prädiktiv für das Erreichen der o.g. Parameter identifiziert wurden.

Die pathobiologische Heterogenität der RA zeigt sich in der Variabilität der klinischen Manifestationen, der unterschiedlichen klinischen Phänotypen und des stark variablen therapeutischen Ansprechens (4). Das Verständnis des Zusammenhangs zwischen ebendieser Heterogenität der Erkrankung und den klinischen Daten, wie MRT-Bilder und Patientenfragebögen, ist Voraussetzung für eine Annäherung an die personalisierte Therapie.

Eine hohe Anzahl der Patienten (circa 30-40 %) spricht nur mangelhaft auf *cs*- oder sogar *bDMARD*'s an. Zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung ist es bisher häufig kaum möglich Responder von Non-Respondern zu unterscheiden. Der aktuelle Therapieansatz ist daher oft ein „Ausprobieren“ unterschiedlicher Therapien (120). Dieser Ansatz ist vergleichsweise ineffizient, da das klinische Ansprechen erst nach 3 Monaten beurteilt und dann ggf. auch angepasst werden kann. Innerhalb dieser Zeit könnten Non-Responder potenziell unwiderruflichen Knorpelschäden oder Knochenerosionen entwickeln oder unter unerwünschten Nebenwirkungen leiden, welche die Lebensqualität einschränken, ohne die gewünschte oder gar jegliche Therapiewirkung zu erzielen. Zusätzlich kommt der ökonomische Aspekt einer unwirksamen aber teuren Therapie mit *b*- oder *tsD-MARDs* hinzu.

Das Ziel ist deshalb, die Identifizierung von neuen verlässlichen Prognosemarkern für den klinischen Alltag als Indikatoren für Ansprechen und Remission der RA, um eine frühe personalisierte Therapie und eine suffiziente Prädiktion des Therapieansprechens der Patienten mit RA zu ermöglichen.

4 Material und Methoden

Die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)-geförderte, deutsche, multizentrische Arthromark-Initiative wurde an vier Standorten Berlin Charité (deutsches Rheuma-Forschungszentrum), Frankfurt, München und Düsseldorf durchgeführt. Der Standort Düsseldorf war während dieser Zusammenarbeit zuständig für eine prospektive Erhebung von Patientendaten anhand von Fragebögen, Durchführung von MRT-Aufnahmen sowie Untersuchung möglicher prädiktiver serologischer Biomarker für Remission und Ansprechen in einer Patientenkohorte mit einer frühen reaktiven Arthritis.

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden 28 therapienaive, seropositive Früharthritis-Patienten, welche sich vor Einleitung einer Systemtherapie mit MTX (V0) befanden, eingeschlossen. Eine klinische Reevaluation im Rahmen von zwei Visiten nach drei (V3) und nach sechs (V6) Monaten wurde durchgeführt. Diese oben genannten Konsultationen beinhalteten eine klinische Untersuchung, das Ausfüllen von Patienten- und Untersucherfragebögen, die Entnahme von serologischen Biomarkern und eine Ultraschall- sowie MRT-Untersuchung der klinisch dominanten Hand. Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der harmonisierten *International Conference on Harmonisation (ICH)*-Leitlinie für Gute Klinische Praxis durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Aktenzeichen 3483).

Die Patientenkohorte bestand aus 28 Früharthritis-Patienten, die serologisch Rheumafaktor und/oder anti-CCP-Antikörper positiv waren. Hierbei wurden zusätzlich die ACR/EULAR-Kriterien von 2010 berücksichtigt. Diese sind definiert durch vier Kategorien: A) die Gelenkbeteiligung als Anzahl (0- >10) geschwollener oder schmerzhafter großer Gelenke (Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie, Sprunggelenke) und kleiner Gelenke (MCP, PIP, Handgelenke). In dieser Kategorie sind 0 bis 5 Punkte möglich. Kategorie B (0-3 Punkte) betrifft die serologischen Marker (negativ bis hoch-positiv RF oder ACPA). Kategorie C (0-1 Punkt) gibt die Akute-phase Proteine CRP und BSG an. Die letzte Kategorie D (0- 1 Punkt) beschreibt die vom Patienten angegebene Symptombdauer (über oder unter 6 Monate) (48,121).

Als weitere Einschlusskriterien der Patientenkohorte wurde eine Krankheitsdauer von unter 6 Monaten definiert sowie eine hohe Krankheitsaktivität, gemessen am *Disease Activity Score 28 (DAS28)* und CRP. Eine tägliche orale Prednisolon-Einnahme von bis zu 10 mg wurde bei Studieneinschluss toleriert.

4.2 Datenerhebung

4.2.1 Klinische Parameter und Fragebögen

Zur Beschreibung der klinischen Krankheitsaktivität der RA wurden die ACR/EULAR-Kriterien hinzugezogen. Die Kernvariablen Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), CRP, Anzahl an geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken und der *DAS28* wurden erhoben. Der *DAS28* ist ein validiertes Instrument um die aktuelle Krankheitsaktivität des Patienten zu quantifizieren. Er besteht aus vier Punkten. Die Anzahl der geschwollenen Gelenke aus 28 Gelenken, die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke aus 28, die BSG in mm/h und die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten selbst anhand einer visuellen Analogskala. *DAS28* Werte von 0-3,2 sprechen für keine bis eine geringe Krankheitsaktivität. Werte von 3,2-5,1 für eine mittlere Krankheitsaktivität und Werte über 5,1 für eine hohe Krankheitsaktivität (122). Die subjektive Krankheitswahrnehmung des Patienten wurde anhand des Arthromark-Arthritis-Fragebogens bewertet. Dieser Fragebogen enthält Elemente um die aktuelle Symptomlast des Patienten sowie die der letzten 7 Tage, 4 Wochen und 6 Monate zu beschreiben. Erfragt wurden die Symptome Schmerz, Müdigkeit, Schlafprobleme, Morgensteifigkeit, körperliches und psychisches Wohlbefinden sowie Schwierigkeiten mit alltäglichen körperlichen Tätigkeiten, der derzeitige Gesundheitszustand und wie gut oder wie schlecht der Patient mit den Gelenkproblemen zurechtkam. Die Bewertung erfolgte jeweils anhand einer Likert-Skala von 0 („gar nicht“/ „sehr gut“) bis 10 („extrem“/ „sehr schlecht“). Des Weiteren wurde eine eventuell vorhandene Morgensteifigkeit genauer bewertet von „weniger als 30 Minuten“ über 4 weitere Steigerungen bis hin zu „den ganzen Tag“. Zusätzlich wurden Raucheranamnese, Zahnstatus, Anzahl der Arztbesuche sowie eine Sozialanamnese erhoben. Der Fragebogen beinhaltet ebenfalls den *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* und den Funktionsfragebogen Hannover (FFbH). Der FFbH besteht aus 18 Items,

welche die alltägliche Mobilität bezogen auf die letzten 7 Tage abfragen. Die Beantwortung erfolgt anhand von 3 Abstufungen von „Ja, kann ich“ über „Ja, aber mit Mühe“ bis „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“.

Der *HAQ* erfasst den Schweregrad einer Behinderung durch chronische Erkrankungen wie etwa die RA. Er besteht aus 20 Items und erfasst die Fähigkeit des Patienten bestimmte Fähigkeiten aus 8 Funktionsbereichen des Alltags durchzuführen, bezogen auf die letzten 7 Tage. Die 8 Funktionsbereiche lauten: Hygiene, Ankleiden und Körperpflege, Heben von Gegenständen, Aufstehen, Essen und Trinken, Gehen, Greifen sowie andere Tätigkeiten wie Einkaufen. Beantwortet wird anhand von 4 Abstufungen von „kann ich ohne Schwierigkeiten“ bis „bin dazu nicht in der Lage“. Außerdem wird nach benötigten Hilfsmitteln aus den genannten Bereichen gefragt. Der Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die 8 unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden, ergibt den sogenannten *HAQ*-Behinderungsindex. Ein hoher *HAQ*-Index (maximal 3 Punkte) bedeutet damit eine schwere Behinderung, ein niedriger Wert spricht für eine geringe Behinderung.

Anhand einer Likert-Skala wurde jeweils der subjektive Gesundheitszustand aus Sicht des Patienten der letzten 7 Tage (*GHC-7d*) sowie der momentane Gesundheitszustand (*GHC-now*) bewertet. *GHC-7d* wurde mithilfe von 5 Fragen anhand einer Likert-Skala von 0 („trifft überhaupt nicht zu“) bis 10 („trifft extrem zu“) bewertet. Erfragt wurden Müdigkeit/Erschöpfung, Überwindung, Energiemangel, Kraftlosigkeit der Muskulatur und Konzentrationsprobleme. *GHC-now* wurde anhand von 6 Fragen bewertet. Erfragt wurde die Mobilität, die Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen und Angst. Es konnte aus 3 Abstufungen ausgewählt werden: „keine“, „mäßig“ oder „extrem“. Die sechste Frage bezog sich auf die Anzahl an schlechten Tagen in der letzten Woche. Zusätzlich wurde, anhand der Abstufungen „problemlose Selbstversorgung“, über „Waschen und Anziehen möglich mit Einschränkungen“, bis hin zu „eigenständiges Waschen oder Anziehen nicht möglich“ der Grad der momentan möglichen Selbstversorgung erfasst. Remission wurde gemäß EULAR-Kriterien definiert und das Therapieansprechen gemäß Fransen, Creemers (123).

4.2.2 Biomarker

Es wurden zur post-hoc-Analyse jeweils Blutproben zum Zeitpunkt der drei Visiten (V0, V3, V6) abgenommen. Die Blutproben beinhalteten humanes Dickkopf-1 (Quantikine ELISA, R&D Systems), Osteoprotegerin (Biomedica), frei lösliches hoch sensibles RANKL (Biomedica), Matrixmetalloproteinase 3 (Quantikine ELISA, R&D Systems), humane Chitinase 3-like 1 (Quantikine ELISA, R&D Systems), Neuropeptid-Y (ELISA, RAB0387 Sigma) und humanes IL-22 (Quantikine ELISA, Bio Techne).

4.2.3 Sonographie

Alle Patienten wurden zu den jeweiligen Visits (V0, V3, V6) mit demselben Ultraschallgerät (Esaote MyLab™ 70 XVision) untersucht. Die im DAS-28 aufgeführten Gelenke der klinisch dominanten Hand wurden von einem mit der Sonographie erfahrenem Rheumatologen untersucht. Die Untersuchung umfasste die Bestimmung eines Summenscores mittels B-Mode Sonographie der Synovialitis, einer ergänzenden Power-Doppler Sonographie zur Quantifizierung der Synovialitis (PDM), eine Bewertung der Sehnen-scheiden in Graustufen (B Mode (TSB)) und mittels Power- Doppler-Sonographie (TS-PDM Grad (TPD) sowie das Ausmaß der nachweisbaren Erosionen aller untersuchten Gelenke.

4.2.4 MRT

Die magnetresonanztomographische Bildgebung wurde bei allen Patienten mit demselben Ganzkörper 3Tesla MRT-Gerät (Magnetom Trio A Tim System; Siemens Healthcare) mit einer 4 Kanal-Flex-Spule durchgeführt. Folgende Sequenzen kamen zum Einsatz: die *Short-Tau-Inversion-Recovery (STIR)*-Sequenz zur Fettsuppression, ein T1-gewichtetes Turbo Spin-Echo sowie eine T1-gewichtete *Fast Low-Angle Shot-Sequenz (FLASH)* mit Einsatz eines dualen Kippwinkels. Anschließend folgte eine ebenfalls T1-gewichtete, dynamische zweidimensionale *Turbo-Flash-Sequenz* für die Perfusionsbildgebung. Das Kontrastmittel Gadolinium (Magnevist) wurde 20 Sekunden nach Beginn dieser Sequenz in einer Dosierung von 0,4ml/kg KG intravenös verabreicht. Vierzig Minuten nach Kontrastmittelgabe wurde das Protokoll für die *delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC)*-Technik gestartet. Hierfür kamen ein dualer Kippwinkel für die T1-Gewichtung mit einer Repetitionszeit von 15ms, eine Echozeit von 3,34ms, ein Kippwinkel

von 5° und 26°, ein Sichtfeld von 90 mm × 53 mm und einer Schichtdicke von 2 mm zum Einsatz. Die Daten des *dGEMRIC* Verfahrens wurden anschließend von einem Radiologen mit 6 Jahren Erfahrung in muskuloskelettaler Bildgebung analysiert. Das Scoring für RAMRIS, inklusive der Einzelgelenk-Subscores, erfolgte gemäß den Richtlinien für *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT)* durch denselben Radiologen im Konsens mit einem Rheumatologen welcher fünf Jahre Erfahrung in muskuloskelettaler Bildgebung vorzuweisen hat. *OMERACT* ist ein unabhängiges Netzwerk aus internationalen Interessensvertretern, welche das Ziel verfolgen durch zweijährliche Konsensuskonferenzen eine standardisierte, validierte Ergebnismessung in klinischen Studien und beobachtender Forschung zu erreichen.

4.3 Statistische Methoden

4.3.1 Random Forest Analyse

Zuerst führten wir mithilfe der Random Forest Methode eine Analyse durch um die jeweilige Relevanz der serologischen, klinischen und bildgebenden Variablen zu erfassen. Die Relevanz einer Variabel wurde anhand der mittleren Abnahme an Präzision bemessen, sobald diese Variabel aus der Analyse entfernt wurde. Eine hohe Abnahme an Präzision impliziert eine hohe Wichtigkeit oder Relevanz dieser Variablen. Diese Maßnahme wurde mit allen Variablen einzeln durchgeführt. Das Ziel dabei ist eine zentrierte mittlere Relevanz. Die p-Werte für die jeweilige Relevanz wurden mithilfe der Permutationsmethode von Altmann, Tosi berechnet, mit insgesamt 100 Permutationen. Die Verteilung/Distribution mit der Hypothese, dass es keinen Zusammenhang mit dem Outcome gibt, die sogenannte Null-Distribution, wird erreicht indem 100 Replikationen, also Wiederholungen der zufällig durchmischten Variablen durchgeführt werden. Mit jeder einzelnen Replikation wachsen die Entscheidungsbäume in der Random Forest Analyse und die Relevanz jeder einzelnen Variable wird so klassifiziert. Die p-Werte stellen die Wahrscheinlichkeit dar, ausgehend von der Nulldistribution, einen vorgegebenen Relevanzwert festzustellen. Je kleiner der p-Wert, desto echter ist die Relevanz einer bestimmten Variabel. Um eventuelle Varianzen zu kompensieren haben wir die Stabilität der Ergebnisse mit 1000 Repetitionen überprüft. Erst wenn eine Variable in mehr als 50% dieser Repetitionen als signifikant relevant geprüft wurde, wurde diese Variable für die weitere

Analyse ausgewählt. Für beide Endpunkte Ansprechen und Remission wurde die Anzahl der generierten Entscheidungsbäume auf 1000 festgelegt. Die Anzahl der Variablen wurde an jeder Aufzweigung der Entscheidungsbäume zufällig erstellt, indem man aus der Gesamtheit der Variablen Stichproben zieht. Die zufällige Anzahl der Variablen, die Mindestzahl an Patienten sowie die prozentuale Fraktion der Patienten, die in die Entscheidungsbäume eingehen wurden darauf abgestimmt die höchstmögliche Genauigkeit zu erreichen. Für die Analyse bezüglich Ansprechens zum Zeitpunkt V6 lauteten die Zahlen 22 (=Anzahl der Variablen), 3 (= Mindestzahl der Patienten) und 0,396 (40 % der Patienten). Für Remission zum Zeitpunkt V6 lauteten die Zahlen 47,2 und 0,398.

4.3.2 Logistische Regression

Es wurden drei generalisierte lineare Regressionsmodelle angepasst und diese wurden untereinander verglichen im Hinblick auf ihre Leistung zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden. Die drei statistischen Modelle wurden aufgeteilt in A) reine Bildgebungsparameter, B) reine Patienten berichtete Funktionsparameter C) alle Parameter der ersten beiden Modelle zusammen. Für jedes Modell wurde jeweils die Fläche unter der Kurve- *Area under the curve (AUC)* und das 95 % Konfidenzintervall (KI), unter Anwendung der DeLong-Methode, berechnet. Einem Modell wurde eine gute bis sehr gute Leistung zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden zugeschrieben, wenn die *AUC* zwischen 0,8 und 1,0 liegt. *AUC*-Werte zwischen 0,7 und 0,8 wurden als mittelstarke Leistung definiert, Werte zwischen 0,5 und 0,7 als Modelle mit schwacher Leistung.

4.3.3 Vergleich der *AUC*-Werte

Der Unterschied bezüglich der *AUC* von Modell 1 und Modell 3 wurde berechnet. Um herauszufinden ob der Unterschied signifikant ist (also größer als 0) wurde ein Permutationstest mit 10.000 Repetitionen durchgeführt.

Sämtliche Analysen wurden mit dem Software Programm R durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Charakterisierung der Patientengruppe

Die Gruppe der Patienten mit einer frühen RA umfasste 28 Patienten mit insgesamt 336 Untersuchungen. Die geschlechtsspezifische Verteilung ergab 18 Frauen (64,3 %) und 10 Männer (35,7 %). Das Durchschnittsalter bei erster Vorstellung betrug 54 Jahre (Spannweite: 27-77). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 16,3 Wochen (Spannweite: 2-23). Die Krankheitsaktivität präsentierte sich mit einem durchschnittlichen DAS28 von 3,65 und einem durchschnittlichen CRP von 0,67 mg/l. Eine tabellarische Auflistung der Patientencharakteristik zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Patientencharakteristik der Arthromark I- Kohorte

Anzahl der Probanden	n=28
geschlechtsspezifische Verteilung	18 Frauen (64,3 %) 10 Männer (35,7 %)
Eingeschlossene Untersuchungen	n= 336
Alter bei Beginn der Untersuchungsperiode	54 Jahre (Spannweite: 27- 77)
Symptomatik in Wochen	14,54 Wochen (Spannweite: 2- 80)
CRP	0,67 mg/l (Spannweite: 0,1 - 3,7)
BSG	735 mm/h (Spannweite: 8- 80)
DAS-28	3,65 (Spannweite: 1,4 - 6,3)
RF	168,13 IU/ml (Spannweite: 25- 1080)
Anti-CCP-AK	37,48 RU/ml (Spannweite: 0- >600)

5.2 Random Forest

Um potentielle Marker für die Vorhersage von Ansprechen und Remission nach 6 Monaten (V6) identifizieren zu können, wurde eine Random Forest Analyse mit sämtlichen zuvor ermittelten Parametern durchgeführt. Die Ergebnisse der Analyse der Relevanz

der einzelnen Parameter sind Tabelle 2 (S.19) zu entnehmen. Parameter wurden als signifikant gewertet, sobald sie in 50 % der Permutationen eine Signifikanz erreichten. Der PRO-Parameter *GHC-7d* war in 66,2 % der Permutationen signifikant mit einem Therapieansprechen assoziiert, mit einer mittleren Relevanz von 4,02 (Standardabweichung (SD) 0,90). Obwohl insgesamt 33 Parameter aus Bildgebung, Serologie, Klinik und andere PRO-Parameter eine Signifikanz in einigen Permutationen erreichten, gab es neben *GHC-7d* keinen weiteren Parameter der eine Signifikanz in mehr als 50 % der Permutationen erreichte.

Im Beobachtungsteil Remission zeigte ebenfalls *GHC-7d* eine Signifikanz mit einer mittleren Relevanz von 3,03 (SD 0,66), dieses Mal in 62,0 % der Permutationen. Zusätzlich erreichte der Parameter PSS eine Signifikanz in 97,1 % der Permutationen mit einer mittleren Relevanz von 3,27 (SD 0,67). Der Parameter *GHC-now* erreichte knapp eine Signifikanz in 50,3 % der Permutationen mit einer mittleren Relevanz von 2,63 (SD 0,71). Insgesamt zeigten 19 Parameter eine Signifikanz bezüglich Remission, jedoch erreichte keine weitere Variable den statistischen Schwellenwert von 50 % der Permutationen.

Tabelle 2: Random Forest Analyse

Marker für die Vorhersage von Ansprechen zum Zeitpunkt V6*	Mittlere Relevanz (skaliert)	SD importance (skaliert)	2.5% Perzentile Relevanz (skaliert)	97.5% Perzentile Relevanz (skaliert)	Häufigkeit der Signifikanz
GHC-7d	4,02	0,90	2,01	5,61	66,2%
Marker für die Vorhersage von Remission zum Zeitpunkt V6*					
PSS	3,27	0,67	1,97	4,57	97,1%

GHC-7d	3,03	0,66	1,78	4,27	62,0%
GHC-now	2,63	0,71	1,24	4,08	50,3%

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Random Forest Analyse aller Marker für die Vorhersage von Ansprechen bzw. Remission nach jeweils 6 Monaten (V6). Parameter wurden als signifikant gewertet, wenn sie eine Signifikanz in 50% der Permutationen erreichten (Häufigkeit der Signifikanz > 50%); *GHC-7d*: Gesundheitszustand der letzten 7 Tage aus Sicht des Patienten erhoben zum Zeitpunkt V0, *PSS*: Grad der möglichen Selbstversorgung aus Patientensicht erhoben zum Zeitpunkt V0, *GHC-now*: Momentaner Gesundheitszustand des Patienten erhoben zum Zeitpunkt V0, *SD*: Standardabweichung

5.3 Modell der logistischen Regression

Mit den durch die zuvor durchgeführte Random Forest Analyse als signifikant identifizierten Parametern wurde ein generalisiertes Modell der linearen Regression angewendet. Abbildung 1 und 2 (Seiten 21- 22) zeigen die ROC-Kurven für jeweils drei Modelle der logistischen Regression bezogen auf die Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines Ansprechens sowie einer Remission nach 6 Monaten. Die *AUC* und das 95 % Konfidenzintervall (KI), welche dazu dienen zwischen Ansprechen und Nicht-Ansprechen beziehungsweise Remission und Nicht-Remission zu unterscheiden, wurden separat bestimmt. Dafür wurden die korrespondierenden Parameter verwendet. Hieraus ergab sich, dass das Modell für Ansprechen, mit dem Parameter *GHC-7d*, eine *AUC* von 0,882 (95 % KI: 0,74;1) vorweist.

Um das Modell, welches für die Vorhersage von Ansprechen und Remission am besten geeignet ist zu identifizieren, wurden im nächsten Schritt alle Ergebnisse für prädiktive Parameter, die in der Arthromark I Kohorte identifiziert worden sind, mitberücksichtigt. Darauf basierend wurde zusätzlich ein Modell für binäre logistische Regression bezüglich klinischen Ansprechens kalkuliert mit folgenden Bildgebungsparametern: *Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS)* Endpunktergebnisse für Erosion, *RAMRIS* Endpunktergebnisse für Synovitis und *RAMRIS* Gesamtscore für das zweite MCP-Gelenk. Bezüglich Remission wurde eine logistische Regressionsanalyse mit dem Laborparameter *RANKL* durchgeführt. Das Modell für Ansprechen zeigte eine *AUC* von 0,789 (95 % KI: 0,563;1), das Modell für Remission erreichte eine *AUC* von 0,778 (95 % KI: 0,556;1). Kombiniert man beide Modelle für Ansprechen, so erreicht man eine Stei-

gerung der *AUC* zu sehr guten Werten auf 0,947 (95 % KI: 0,853;1). Führt man den Permutationstest durch, findet man jedoch heraus, dass das kombinierte Modell keine signifikante Verbesserung darstellt verglichen zu dem zweiten Modell (p-Wert: 0,1, delta *AUC*: 0,185). Führt man dasselbe mit den Modellen für Remission durch, zeigt sich auch hier zuerst eine Steigerung der *AUC* auf 0,963 (95 % KI: 0,884), die sich jedoch nach Permutationstest als nicht signifikant gegenüber dem Einzelmodell darstellt (p-Wert: 0.1; delta *AUC* = 0.185).

Abbildung 1: Ansprechen nach 6 Monaten

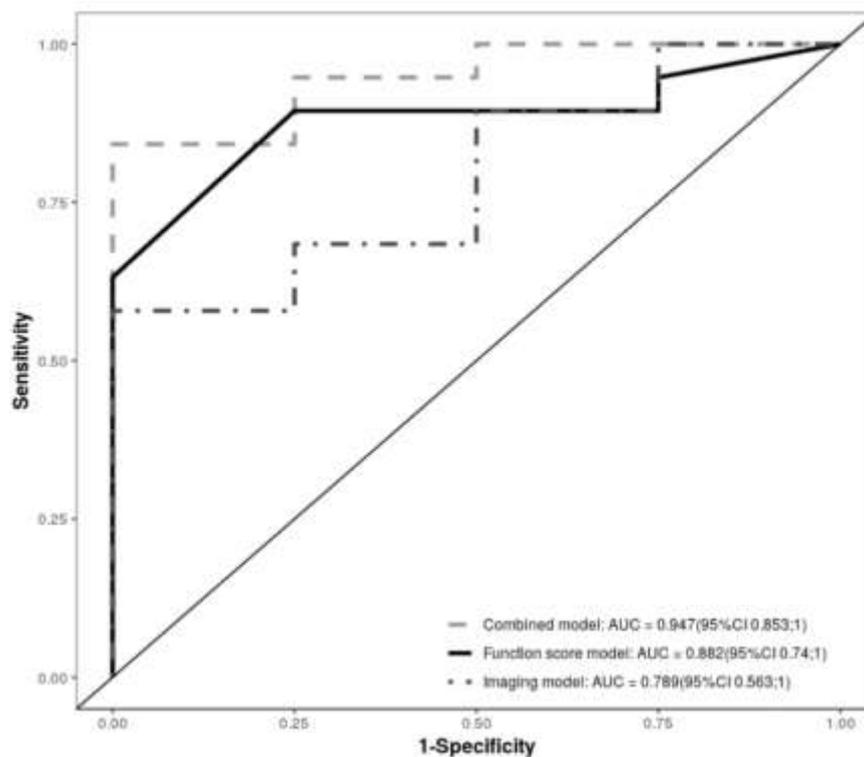


Abbildung 1 zeigt die Modelle der logistischen Regression bezogen auf die Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines Ansprechens nach 6 Monaten. Dargestellt sind drei Modelle: ein PRO-Modell (Function score model), ein Modell für Bildgebungsparameter und ein kombiniertes Modell welches alle Parameter des PRO-Modelles sowie des Bildgebungsmodelles für ein Ansprechen nach 6 Monaten beinhaltet.

Abbildung 2: Remission nach 6 Monaten

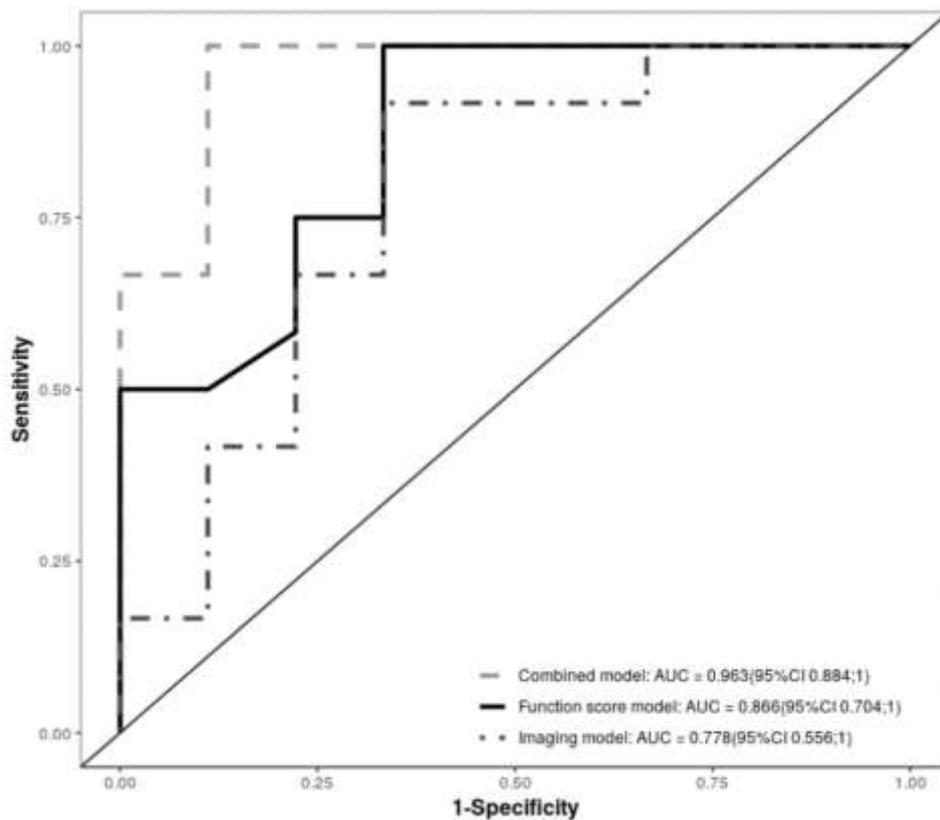


Abbildung 2 zeigt die Modelle der logistischen Regression bezogen auf die Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage einer Remission nach 6 Monaten. Dargestellt sind drei Modelle: ein PRO- Modell, ein Modell mit dem Biomarker receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) und ein kombiniertes Modell welches alle Parameter des PRO- Modelles sowie des RANKL- Modelles für Remission nach 6 Monaten beinhaltet.

6 Diskussion

Das übergreifende Ziel in der Therapie der RA ist unstrittig die klinische Remission oder mindestens eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen (124,125).

Laut der ACR und EULAR-Kriterien von 2011 liegt eine Remission bei einem Patienten in klinischen Studien dann vor, wenn ≤ 1 schmerzhaftes und ≤ 1 geschwollenes Gelenk vorliegen, das CRP ≤ 1 mg/dl und die globale Patienteneinschätzung ≤ 1 beträgt. Zusammengefasst darf der *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* 3,3 nicht überschreiten. Für die klinische Praxis gilt der *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*, der nicht höher als 2,8 Punkte sein darf (126,127).

Der klinische Alltag zeigt, dass die aktuell eingesetzten prognostischen Marker wie beispielsweise Knochenerosionen in der konventionellen Röntgenaufnahme, RF oder anti-CCP, Krankheitsaktivität und Zeitpunkt der Therapie-Einleitung mit konventionellen synthetischen *DMARD's (csDMARD's)* (128) nur von geringem Wert sind, wenn es um die Einschätzung von Therapieansprechen und Remission geht (129).

Neben den fehlenden prognostischen Markern muss erwähnt werden, dass das klinische Therapieansprechen (Response, Remission) nicht immer auch das subjektive Wohlbefinden der Patienten selbst widerspiegelt. So konnten Ward et al. zeigen, dass die Kriterien für ein Therapieansprechen des *American College of Rheumatology (ACR)* zwar assoziiert aber nicht äquivalent sind zu der Patientenwahrnehmung bezüglich einer Verbesserung der klinischen Symptome, beziehungsweise eines Therapieansprechens (130).

Deshalb ist es notwendig valide Prognosemarker für die RA zu eruieren, um die Vorhersage von Ansprechen oder gar Remission zu vereinfachen und so eine personalisierte Therapie überhaupt zu ermöglichen. Sowohl ACR als auch EULAR betonen ausdrücklich den hohen Stellenwert von prädiktiven Markern, seien diese klinisch, serologisch oder patientenberichtet für die zukünftige Forschung (62).

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die RA eine systemisch entzündliche Erkrankung mit einem komplexen Pathomechanismus ist. Die klinische Manifestation der RA kann deshalb nur bis zu einem gewissen Punkt objektiv erfasst werden, oder kann teilweise sogar besser durch den Patienten selbst beschrieben und erfasst werden. Dies spiegelt

sich in den Scores für Krankheitsaktivität wie zum Beispiel dem *DAS28*, welcher die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten anhand einer visuellen Analogskala enthält, wider.

Das Ziel dieser Arbeit war jedoch nicht allein in einem weiten Spektrum von sowohl objektiven als auch subjektiven Parametern prädiktive Marker zu identifizieren, sondern auch diese als prädiktiv identifizierten Parameter auf ihre Sinnhaftigkeit und Einsetzbarkeit im klinischen Alltag zu prüfen.

Zusätzlich zu Untersucher-bezogenen Angaben, wie beispielsweise die klinische Untersuchung, und objektiveren Markern wie beispielsweise die Serologie oder Bildgebung, tragen PRO im klinischen Alltag maßgeblich dazu bei die RA zu diagnostizieren, das Therapieziel zu definieren sowie den Grad der Remission zu beurteilen (107,131,132). PRO sind ein wichtiges Element zukünftiger Forschung in der rheumatoiden Arthritis.

Die PRO Parameter *PSS*, *GHC-now* und *GHC-7d*, welche sich in dieser Studie als prädiktiv für Ansprechen und Remission nach 6 Monaten zeigen, haben allesamt die Eigenschaft eine sehr allgemeine Beschreibung des Gesundheitszustandes des Patienten und der Funktionseinschränkungen zu leisten. Dies erfolgt bezogen auf den aktuellen Status oder den Status der letzten 7 Tage, ohne individuelle Symptome mit einzubeziehen. Das betont die Wichtigkeit der Beurteilung des Allgemeinzustandes durch den Patienten selbst und deutet auf eine mögliche Relevanz bezüglich Therapieergebnis hin. Vergleicht man darüber hinaus PRO's mit diagnostischer Bildgebung wie MRT oder Sonographie, welche dank ihrer hohen Sensitivität bereits subklinische Inflammation darstellen können, so könnten PRO Parameter gegebenenfalls Bereiche der rheumatoiden Arthritis erfassen, die der klinischen Untersuchung verborgen bleiben.

Wie bereits zuvor beschrieben kann eine chronisch persistierende Inflammation zu einer Sensibilisierung des peripheren und zentralen Nervensystems führen und daraus resultierend unterschiedliche Symptome wie Schmerz, Stimmungsschwankungen und Erschöpfung generieren. (133)

Fatigue wird von RA-Patienten gemeinsam mit Schmerz als das am stärksten beeinträchtigende Symptom benannt (134). Nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen ist Fatigue meist nicht über eine messbare periphere Inflammation vermittelt, sondern hat eine noch unklare multifaktorielle Ätiologie und wird durch Komorbiditäten wie beispielsweise Depression oder Schlafstörungen beeinflusst (135). Fatigue bei RA-Patienten

ist außerdem stark assoziiert mit Schmerz (136), was darauf hinweist, dass sowohl Fatigue als auch Schmerz zentral-vermittelte Symptome darstellen, die veränderte funktionelle Verbindungen im ZNS beinhalten (137).

Bergman et al fanden heraus, dass nur eine sehr schwache Assoziation zwischen Krankheitsaktivität gemessen am *DAS28* und Fatigue besteht (138). Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, dass Veränderungen der Fatigue sich nicht in Verbesserung der klinischen Marker für Inflammation widerspiegeln. Die Arbeitsgruppe von Matthijsen et al. zeigte, dass keine signifikante Assoziation zwischen der in der MRT detektierten Inflammation und Fatigue besteht. Das Symptom Fatigue ist somit teilweise von der Inflammation entkoppelt, hat den Ursprung möglicherweise in anderen Komorbiditäten wie Depression oder sekundärer Fibromyalgie (139) und ist deshalb mit der klinischen Untersuchung nicht zu erfassen. Der PRO *GHC-7d*, der sich in unserer Studie als prädiktiv für Therapieansprechen und Remission herausstellte, beinhaltet das Item „Müdigkeit/Erschöpfung“ und erfasst somit die subjektiven Angaben des Patienten bezüglich des Schweregrades der Fatigue. Dies macht deutlich, dass die regelmäßige Evaluation von PRO's im klinischen Alltag die Vorhersage von Ansprechen und Remission deutlich vereinfachen, beziehungsweise bei der Fatigue aufgrund der Subjektivität des Symptoms überhaupt erst möglich machen.

Ein weiteres Beispiel für ein anhand klinischer Parameter nicht messbares Therapieansprechen stellen die Ergebnisse der Longitudinalstudie von Hess et al. dar. Sie demonstrierten mithilfe von funktioneller MRT, dass eine Infusion mit dem monoklonalen TNF-Inhibitor Infliximab innerhalb von 24 Stunden zu einer verminderten nozizeptiven ZNS-Aktivität in den Arealen führt, die für negative emotionale Erfahrungen inklusive der Schmerzwahrnehmung zuständig sind, wie der Thalamus, somatosensorischer Kortex und das limbische System. Während sich die serologischen und klinischen Marker für Inflammation (CRP, *DAS28*) hingegen innerhalb derselben Zeit nicht signifikant veränderten (140). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass funktionelle Veränderungen im ZNS dem Ansprechen der peripheren Inflammation zeitlich deutlich vorausgehen und dass es eine Kommunikation zwischen der Schmerzwahrnehmung des Patienten und der Inflammation gibt, die wir mit dem *DAS28* nicht detektieren können. Dies bestärkt die Relevanz unseres Ergebnisses, dass der rein subjektive PRO *GHC-now*, welcher das Item Schmerz beinhaltet, mit dem Therapieansprechen korreliert.

Pollard et al. demonstrierten, dass eine niedrigere Schmerzschwelle bei RA-Patienten stark mit den subjektiven DAS-Komponenten korreliert aber nur schwach mit den objektiven DAS-Komponenten, was darauf schließen lässt, dass eine herabgesetzte Schmerzschwelle nicht aus einer aktiven Inflammation resultiert, sondern eventuell aus einer zentralen Sensibilisierung oder sekundären Fibromyalgie (141).

Eine große Kohortenstudie von McWilliams et al. beleuchtet die Diskordanz zwischen niedrigen BSG-Werten und niedriger Anzahl geschwollener Gelenke aber hohen Schmerzwahrnehmung und Fatigue (142). Dies deutet darauf hin, dass es eine, nicht in der BSG messbare systemische subklinische Inflammation geben muss, die die Schmerzwahrnehmung des Patienten beeinflusst und zu Abgeschlagenheit führt. Eine mögliche Erklärung könnte die bidirektionale Interaktion zwischen Immunsystem und Gehirn sein. Die Synovitis führt zur Ausschüttung von Zytokinen wie IL-1 und IL-6 (143), welche periphere Nerven sensibilisieren können. Diese zirkulierenden Zytokine können ins ZNS gelangen, vor allem bei einer durch chronische Inflammation wahrscheinlich kompromittierter Blut-Hirn-Schranke (144). Immunzellen innerhalb des ZNS tragen durch die Ausschüttung von Zytokinen wie IL-1 und IL-6 direkt zu einer zentralen Sensibilisierung bei (145).

Der IL-6 Antagonist Tocilizumab zeigt trotz Verbesserung der Krankheitsaktivität keine signifikante Verbesserung der Depression. Dies impliziert, dass andere Mechanismen als der proinflammatorische IL-6 Signalweg an der klinischen Manifestation der Komorbidität Depression beteiligt sind (146).

Laut der Querschnittsstudie von Hughes et al. leiden 86,5 % der RA-Patienten unter Schlafstörungen. Sie untersuchten die Korrelation zwischen dem Outcome Depression und dem DAS sowie zwischen geringer Schlafqualität und dem DAS. Es zeigte sich, dass die subjektiven Komponenten des DAS (visuelle Analogskala und Anzahl druckschmerzhafter Gelenke) mit dem *Pittsburgh Sleep Quality Index* und *Patient Health Questionnaire 9* korrelieren, während die objektiven Komponenten des DAS (Anzahl geschwollener Gelenke, BSG) keine Korrelation mit den Outcomes Depression und geringe Schlafqualität zeigten. Eine Erklärung hierfür könnte eine veränderte Schmerzwahrnehmung sein, die als entscheidender Faktor die Schlafqualität mehr beeinflusst als Inflammation oder Krankheitsaktivität (147). Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, dass sich bestimmte

Komorbiditäten oder Symptome der RA nicht durch die objektiven Parameter der klinischen Untersuchung erfassen lassen, diese jedoch durchaus prädiktiv für ein Therapieansprechen sein können. Unsere Ergebnisse untermauern die oben genannten Aussagen, denn die prädiktiven PRO's *GHC-7d* und *GHC-now* beinhalten beide subjektive Items die Teilsymptome der Depression darstellen: „Konzentrationsprobleme“ sowie „Angst“.

Die in der vorherigen Arbeit bereits identifizierten MRT-Bildgebungsparameter des *RAMRIS*-Scores sowie der Laborparameter *Receptor Activator of NF- kappaB Ligand (RANKL)* zeigten sich auch in dieser Studie in dem Modell für logistische Regression wieder signifikant in Assoziation mit der Vorhersage von Ansprechen und Remission. Die vorherigen Ergebnisse konnten also wieder bestätigt werden, auch wenn sie die relativ strikte Schwelle von über 50 % der Permutationen in der Random-Forest Analyse nicht erreichten, um für weitere Analysen ausgewählt zu werden. Die kombinierten Modelle mit den objektiven Parametern zusammen mit den PRO-Parametern aus dieser Studie zeigten beide eine tendenzielle Verbesserung der *AUC* und somit auch der prädiktiven Vorhersagekraft bezüglich des jeweiligen Outcomes, verglichen zu den reinen *RANKL* oder *RAMRIS* Modellen. Auch wenn die Verbesserung des prädiktiven Wertes der kombinierten Modelle nicht signifikant ist, zeigt sich doch eine numerische Verbesserung der *AUC*. Betrachtet man die geringe Anzahl der Patienten in dieser Studie, könnte es unter der Voraussetzung einer größeren Kohorte zu einer signifikanten Verbesserung der *AUC* kommen. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht die einzigen Indizien für eine Präferenz von kombinierten Modellen im klinischen Alltag. Modelle mit einem breiten Spektrum an Markern lassen eine ganzheitlichere Einschätzung der Krankheit zu und reflektieren die Kriterien für Remission. Aufgrund der hohen Variabilität an klinischen Manifestationen der RA liegt es nahe, dass ein breiteres Modell für den individuellen Patienten ein beständigeres Ergebnis in Hinsicht auf den prädiktiven Wert liefert.

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Longitudinalstudie, welche sowohl PRO als auch Parameter, die aus dem Bereich der Bildgebung, Klinik und serologischen Biomarkern gewonnen wurden, auf ihr synergistisches Potenzial „Ansprechen oder Remission“ vorherzusagen, mithilfe von Regressionsmodellen, untersucht. In vorheriger Literatur zeigte bisher eine Vielzahl von multivariaten Modellen prädiktive Eigenschaften.

So konnte beispielsweise durch ein Modell, das vier verschiedene Metaboliten mit klinischen Parametern zur Baseline kombiniert, das Therapieansprechen nach 3 Monaten mit TNF-alpha mit hoher Fehlerfreiheit und moderater Stabilität vorhergesagt werden (120). Des Weiteren zeigten Modelle mit genetischen Markern ein prädiktives Potenzial bezüglich eines Ansprechens unter TNF-alpha Therapie (148,149). Vastesaegere et al. analysierten ein multivariates Modell, welches sowohl PRO als auch Laborparameter, klinische und demographische Patientendaten beinhaltet. Sie fanden heraus, dass männliche Patienten ohne Komorbiditäten, in jungem Alter und mit niedrigem HAQ zur Baseline eine höhere Remissionsrate verglichen zu anderen Patienten hatten (150). Ziel dieser Studie war es mögliche prädiktive Marker für Ansprechen und Remission zu identifizieren. Eine Stärke dieser Studie ist die Evaluation der Daten durch klinische Behandler und Radiologen mit Erfahrung im Umgang mit der RA. Auf der anderen Seite gibt es auch einige Einschränkungen. In diese Studie wurde eine, auf die Häufigkeit der Erkrankung bezogen, vergleichbar geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen. Daraus resultiert bei bereits hohen AUC-Werten die die Einzelmodelle bezüglich Vorhersage von Ansprechen und Remission erreichten, dass die kombinierten Modelle eine nahezu ideale Vorhersage erreichen müssten, um somit eine statistisch signifikante Überlegenheit zu zeigen. Zusätzlich ist es durch die recht kleine Patientenkohorte nicht möglich passende Schwellenwerte für die Vorhersage von Ansprechen und Remission zu berechnen. Größer angelegte Studien sind notwendig um die Validität unserer Ergebnisse zu beweisen und weitere Empfehlungen für die konsequente Anwendung im klinischen Alltag auszusprechen. Die neuen Standards für die Validierung und Weiterentwicklung der PRO zeigen Schwächen bezüglich Inhalts- und Konstruktvalidität oder der Präzision einiger PRO auf. Diese sind unter anderem, dass kein Goldstandard bezüglich der Formulierung von PRO's oder dem Zeitpunkt der Evaluierung gibt. Auch Faktoren, welche mit der RA selbst nicht in Zusammenhang stehen, wie zum Beispiel das Bildungslevel der Patienten oder Komorbiditäten wie psychiatrische Erkrankungen beeinflussen die Signifikanz der PRO's (151).

Ebenso ist es Voraussetzung, dass für jeden PRO ein einheitliches Maß für eine klinisch relevante Verbesserung feststeht, damit eine korrekte Interpretation der Veränderung möglich ist (152). Daher müssen absolute Werte von PRO Parametern oder Veränderun-

gen im RAID Score in dichotome Variablen konvertiert werden, das heißt eine Veränderung ausgehend von der Baseline über einen klinisch relevanten Wert hinaus wird als Verbesserung aus Patientensicht definiert. Ein absoluter Wert unterhalb eines klinisch relevanten Wertes wird als akzeptablen Status aus Patientensicht definiert. Diese klinisch relevanten Werte werden *Minimal Clinically Important Improvement (MCII)* und *Patient Acceptable Symptom State (PASS)* genannt (153–156). Um einen einheitlich festgelegten Grenzwert für *MCII* und *PASS* zu determinieren gibt es mehrere Vorschläge, zum Beispiel eine absolute Veränderung von mindestens 1 bis 2 Punkten auf einer Skala von 0 bis 10 oder eine relative Veränderung von mindestens 20, 30 oder 50 % (157–160). Ein Konsens über einen einheitlichen Grenzwert für Veränderungen von PRO Parametern liegt allerdings noch nicht vor.

7 Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine häufige chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die durch eine chronisch inflammatorische und destruktive Synovitis charakterisiert ist. Die daraus resultierende hohe Schmerzhaftigkeit und progrediente Gelenkzerstörung können zu einer Reduzierung der Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität führen. Die Ätiologie der RA ist bislang nicht geklärt. Es wird vermutet, dass verschiedene Umwelt- Expositionen sowie eine genetische Prädisposition eine pathogenetische Bedeutung haben.

Die sogenannten „*patient reported outcome*“ (*PRO*) sind subjektive Patientenangaben und sind ein immer größer werdender Teil in klinischen Studien über rheumatoide Arthritis. Da es im klinischen Alltag neben den klassischen serologischen und bildgebenden Markern an verlässlichen Prognosemarkern für ein Therapieansprechen und Remission mangelt, wurde in dieser Arbeit das synergistische Potenzial subjektiver Patientenangaben, bildgebender Parameter und Biomarker in Bezug auf die Vorhersage des klinischen Ansprechens und der Remission untersucht. Um herauszufinden wie hoch der prognostische Wert einzelner *PRO*'s ist, wird in dieser Arbeit anhand von Fragebögen und verschiedenen statistischen Modellen ermittelt, ob eine Korrelation zwischen Therapieansprechen oder Remission und verschiedenen subjektiven Patientenangaben besteht.

Zunächst erfolgte die systematische Kohortierung der RA Patienten anhand der Klassifikationskriterien des *American College of Rheumatology (ACR)*. Des Weiteren wurden zur Beschreibung der systemischen Krankheitsaktivität der *Disease Activity Score (DAS28)*, sowie die serologischen Parameter C-reaktives Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhoben. Zudem erfolgte eine sonographische und eine magnetresonanztomographische Bildgebung der klinisch dominanten Hand eines jeden Patienten. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung von subjektiven Patientenangaben bezüglich der Krankheitswahrnehmung anhand von drei verschiedenen Fragebögen, dem Arthromark-Arthritis Fragebogen, dem *Health-Assessment-Questionnaire (HAQ)* und dem Funktionsfragebogen Hannover. Daraufhin wurde die Relevanz der einzelnen Variablen sowie ein mögliches synergistisches Potenzial der Bildgebungs-, Labor- als auch PRO-Parameter in Bezug auf die Vorhersage des klinischen Ansprechens und der Remission statistisch untersucht.

Die Untersuchung konnte drei PRO-Parameter als potenzielle Marker für die Prädiktion von klinischem Ansprechen und Remission identifizieren. Die statistische Untersuchung anhand von logistischer Regression ergab für die kombinierten Modelle aus PRO-Parametern und dem Biomarker *RANKL* oder dem Bildgebungsparameter *RAMRIS* einen geringen Anstieg der Vorhersagekraft, jedoch keinen signifikanten Unterschied zu den univariablen Modellen bezüglich Ansprechens und Remission.

Zusammenfassend konnten in dieser Studie, welche sowohl Bildgebungs-, Labor- als auch PRO-Parameter auf ihr synergistisches Potenzial hin in Bezug auf die Vorhersage des klinischen Ansprechens und der Remission bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht, drei PRO-Parameter als potenzielle Marker identifiziert werden. *GHC-7d* für das klinische Ansprechen und die Remission sowie *GHC-now* und *PSS* für die Remission allein. Kombinierte Modelle mit den zuvor als potenzielle Marker identifizierten Parametern *RANKL* und *RAMRIS* zeigten einen tendenziellen Anstieg der Vorhersagekraft. Der unterschiedliche Verlauf der Krankheitsaktivität und das heterogene Therapieansprechen stellt den Rheumatologen vor eine große Herausforderung hinsichtlich Behandlung der RA mit dem Ziel eine Remission zu erreichen.

Die Ergebnisse legen nahe, dass multifaktorielle Modelle, welche PRO's einbinden, helfen können den Verlauf der RA vorherzusagen, den Entscheidungsprozess für die individualisierten Therapieoptionen zu unterstützen und somit eine Remission zu erreichen.

Zusätzlich unterstreicht dies noch einmal den hohen Stellenwert der Kommunikation zwischen Arzt und Patient für die individuelle Therapie des Patienten.

Ein zukünftiger Fokus im Bereich klinischer Studien mit *PRO's* sollte in der Festlegung eines Goldstandards für die einheitliche Formulierung und Festsetzung eines einheitlichen Maßes für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung von *PRO's* liegen. Größere Studien die diese multifaktoriellen Modelle mit *PRO*-Parametern nutzen sind allerdings notwendig um unsere Ergebnisse zu verifizieren und in Zukunft konsequent in die klinische Praxis zu implementieren.

8 Literaturverzeichnis

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet Lond Engl.* 16. Mai 1987;1(8542):1108–11.
2. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 1. März 2016;31(2):210–8.
3. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* August 2010;35(1):10–4.
4. Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. *J Autoimmun.* Dezember 2015;65:1–18.
5. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, u. a. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 1. November 2019;78(11):1463–71.
6. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int [Internet].* 11. November 2020 [zitiert 19. März 2021]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>
7. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum.* 1. Dezember 2006;36(3):182–8.
8. Ferucci ED, Templin DW, Lanier AP. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* Februar 2005;34(4):662–7.
9. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, u. a. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* Januar 2008;58(1):15–25.
10. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, u. a. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* Oktober 1993;32(10):903–7.
11. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S265-272.
12. Terao C, Brynedal B, Chen Z, Jiang X, Westerlind H, Hansson M, u. a. Distinct HLA Associations with Rheumatoid Arthritis Subsets Defined by Serological Subphenotype. *Am J Hum Genet.* 5. September 2019;105(3):616–24.
13. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting Edge: The Conversion of Arginine to Citrulline Allows for a High-Affinity Peptide Interaction with the Rheumatoid Arthritis-Associated HLA-DRB1*0401 MHC Class II Molecule. *J Immunol.* 15. Juli 2003;171(2):538–41.

14. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, u. a. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 1. November 2005;52(11):3433–8.
15. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome - 1-s2.0-S1521694202902573-main.pdf [Internet]. [zitiert 29. April 2016]. Verfügbar unter: http://ac.els-cdn.com/S1521694202902573/1-s2.0-S1521694202902573-main.pdf?_tid=7a5edc5c-0dfd-11e6-84ac-00000aacb360&acd-nat=1461929481_1c2496ecd42cfee588e82ea0454f1c8e
16. de Lima CAD, Rushansky E, Adelino JE, de Oliveira Souza AP, d’Emery Alves Santos P, de Araújo Mariano MHQ, u. a. Are key cytokines genetic and serum levels variations related to rheumatoid arthritis clinical severity? *Gene.* 5. Januar 2020;722:144098.
17. Das S, Baruah C, Saikia AK, Tiwari D, Bose S. Genetic and expression changes in $\text{TNF-}\alpha$ as a risk factor for rheumatoid arthritis pathogenesis in northeast India. *J Genet.* März 2019;98(1):3.
18. Liu C, Pan A, Chen X, Tu J, Xia X, Sun L. MiR-5571-3p and miR-135b-5p, derived from analyses of microRNA profile sequencing, correlate with increased disease risk and activity of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1. Juni 2019;38(6):1753–65.
19. Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, van der Laan M, Graf J, Imboden J, u. a. Smoking Is Associated with Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study Controlling for Time-varying Covariates. *J Rheumatol.* April 2019;46(4):370–5.
20. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Ohmura K, Tanaka M, Ito H, u. a. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* November 2019;78(11):1480–7.
21. Cheng L, Qian L. Aromatic hydrocarbon receptor provides a link between smoking and rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;5.
22. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin HJ, Boutron-Ruault MC, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2019;58(7):1154–62.
23. Ilar A, Gustavsson P, Wiebert P, Alfredsson L. Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case–control study. *RMD Open* [Internet]. 21. November 2019 [zitiert 11. November 2020];5(2). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890392/>
24. Blanc PD, Järholm B, Torén K. Prospective Risk of Rheumatologic Disease Associated with Occupational Exposure in a Cohort of Male Construction Workers. *Am J Med.* 1. Oktober 2015;128(10):1094–101.
25. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* Januar 2016;269(1):162–74.

26. Zaccardelli A, Liu X, Ford JA, Cui J, Lu B, Chu SH, u. a. Asthma and elevation of anti-citrullinated protein antibodies prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 [zitiert 12. November 2020];21. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6868779/>
27. Reichert S, Jurianz E, Natalie P, Schlumberger W, Dähnrich C, Johannsen N, u. a. Is periodontitis a prognostic factor in order to indicate antibodies against citrullinated peptides in patients with rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. April 2020;38(2):227–38.
28. Alivernini S, Tolusso B, Gigante MR, Petricca L, Bui L, Fedele AL, u. a. Overweight/obesity affects histological features and inflammatory gene signature of synovial membrane of Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep* [Internet]. 18. Juli 2019 [zitiert 13. November 2020];9. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6639364/>
29. Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, u. a. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *BioMed Res Int* [Internet]. 2. Juli 2019 [zitiert 13. November 2020];2019. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6634074/>
30. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. November 2005;64(11):1588–94.
31. Dwivedi S, Testa EJ, Modest JM, Ibrahim Z, Gil JA. Surgical Management of Rheumatoid Arthritis of the Hand. :5.
32. Rubbert-Roth A. Differenzialdiagnostik der frühen Polyarthrit. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 31. Juli 2015;140(15):1125–30.
33. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis*. Juni 2002;61(6):493–8.
34. Mackenzie AH. Differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 14. Oktober 1988;85(4, Supplement 1):2–11.
35. McInnes IB, O’Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis: Figure 1. *Ann Rheum Dis*. November 2010;69(11):1898–906.
36. Kearsley-Fleet L, Davies R, Cock DD, Watson KD, Lunt M, Buch MH, u. a. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1. Oktober 2018;77(10):1405–12.
37. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Dezember 2002;16(5):707–22.
38. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van ’t Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. September 1991;18(9):1285–9.
39. Jacobi CE, Mol GD, Boshuizen HC, Rupp I, Dinant HJ, Van Den Bos GAM. Impact of socioeconomic status on the course of rheumatoid arthritis and on related use of health care services. *Arthritis Rheum*. 15. August 2003;49(4):567–73.

40. Marra CA, Lynd LD, Esdaile JM, Kopec J, Anis AH. The impact of low family income on self-reported health outcomes in patients with rheumatoid arthritis within a publicly funded health-care environment. *Rheumatol Oxf Engl*. November 2004;43(11):1390–7.
41. McEntegart A, Morrison E, Capell HA, Duncan MR, Porter D, Madhok R, u. a. Effect of social deprivation on disease severity and outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Juli 1997;56(7):410–3.
42. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*. 1985;38(12):973–84.
43. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP, u. a. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum*. 2001;44(5):1033–42.
44. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, u. a. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis: www.leitlinien.rheum-net.org. 3. Aufl. 2011. Berlin; Heidelberg; New York, NY: Springer; 2011. 156 S.
45. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, u. a. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. Juni 2017;76(6):960–77.
46. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. *RMD Open*. August 2015;1(Suppl 1):e000057.
47. Jansen LMA, Horst-Bruinsma IE van der, Schaardenburg D van, Bezemer PD, Dijkmans B a. C. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 10. Januar 2001;60(10):924–7.
48. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 1. Dezember 2012;51(suppl_6):vi5–9.
49. Scott IC, Scott DL. Joint counts in inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2014 [zitiert 16. Mai 2016];32(5 Suppl 85). Verfügbar unter: <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=8607>
50. Navarro-Compán V, Gherghe AM, Smolen JS, Aletaha D, Landewé R, Heijde D van der. Relationship between disease activity indices and their individual components and radiographic progression in RA: a systematic literature review. *Rheumatology*. 6. Januar 2015;54(6):994–1007.
51. Matuszewska A, Madej M, Wiland P. Immunological markers of rheumatoid arthritis. *Postępy Hig Med Dośw Online*. 2016;70:251–7.
52. Slaughter L, Carson DA, Jensen FC, Holbrook TL, Vaughan JH. In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. *J Exp Med*. 11. Januar 1978;148(5):1429–34.

53. Burastero SE, Casali P, Wilder RL, Notkins AL. Monoreactive high affinity and polyreactive low affinity rheumatoid factors are produced by CD5+ B cells from patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 12. Januar 1988;168(6):1979–92.
54. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol*. Mai 2004;16(3):246–53.
55. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials - art%3A10.1186%2Fs13075-015-0736-9.pdf [Internet]. [zitiert 4. Mai 2016]. Verfügbar unter: http://download.springer.com/static/pdf/598/art%253A10.1186%252Fs13075-015-0736-9.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Farthritis-research.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs13075-015-0736-9&token2=exp=1462359091~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F598%2Fart%25253A10.1186%25252Fs13075-015-0736-9.pdf*~hmac=8c6f79d6cd42b3b82d186f18b8720504f79e66e3928b333dc7fb27351616b055
56. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, u. a. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 5. Juni 2007 [zitiert 22. Januar 2023]; Verfügbar unter: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008>
57. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, u. a. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. Februar 2004;50(2):380–6.
58. van Venrooij WJ, van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. November 2008;1143:268–85.
59. van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, Limburg PC, Maas F, Trouw LA, u. a. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis*. Juli 2017;76(7):1184–90.
60. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. September 2003;62(9):870–4.
61. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, u. a. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. August 2000;43(8):1831–5.
62. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, u. a. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1. Juni 2013;72(6):804–14.
63. van der Heijde D. Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Dezember 2004;18(6):847–60.
64. Heijde DMFM van der. Radiographic imaging: the „gold standard“ for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 6. Januar 2000;39(suppl 1):9–16.

65. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, u. a. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1. Juni 2017;76(6):948–59.
66. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D’Agostino MA, u. a. Musculoskeletal Ultrasound Including Definitions for Ultrasonographic Pathology. *Musculoskeletal Ultrasound.* :3.
67. Filippucci E, da Luz KR, Di Geso L, Salaffi F, Tardella M, Carotti M, u. a. Interobserver reliability of ultrasonography in the assessment of cartilage damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1. Oktober 2010;69(10):1845–8.
68. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;11.
69. Which joints and why do rheumatologists scan in rheumatoid arthritis by ultrasonography? A real life experience [Internet]. *Clin Exp Rheumatol.* [zitiert 8. März 2021]. Verfügbar unter: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10735>
70. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, u. a. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2958–67.
71. Kawashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, u. a. Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 4. März 2017;27(2):252–6.
72. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, u. a. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* August 2015;54(8):1408–14.
73. Kuettel D, Glinatsi D, Østergaard M, Terslev L, Primdahl J, Möller S, u. a. Serial magnetic resonance imaging and ultrasound examinations demonstrate differential inflammatory lesion patterns in soft tissue and bone upon patient-reported flares in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 3. Februar 2020;22(1):19.
74. Alcalde M, D’Agostino MA, Bruyn GAW, Möller I, Iagnocco A, Wakefield RJ, u. a. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatol Oxf Engl.* Juli 2012;51(7):1246–60.
75. Ziswiler HR, Tamborrini G. [Musculoskeletal ultrasound II - «why are bats better than physicians»]. *Praxis.* 19. Oktober 2011;100(21):1297–302.
76. Zufferey P, Brulhart L, Tamborrini G, Finckh A, Scherer A, Moller B, u. a. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: Correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint Bone Spine.* 1. Mai 2014;81(3):222–7.
77. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. [zitiert 22. Januar 2023]; Verfügbar unter: <https://online-library.wiley.com/doi/10.1002/art.24646>

78. Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PKK. Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Effect of Patient Education, Health Literacy, and Musculoskeletal Ultrasound. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–10.
79. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, u. a. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1. Juni 1999;42(6):1232–45.
80. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A, u. a. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(10):895–904.
81. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Strandberg C, Jensen KE, Thomsen HS, u. a. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R52.
82. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Østergaard M. Power doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: A comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1. September 2001;44(9):2018–23.
83. Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, u. a. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 5. Januar 2006;65(5):595–600.
84. Østergaard M, Boesen M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med (Torino)*. 1. November 2019;124(11):1128–41.
85. Krabben A, Stomp W, Huizinga TWJ, van der Heijde D, Bloem JL, Reijnen M, u. a. Concordance between inflammation at physical examination and on MRI in patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis*. März 2015;74(3):506–12.
86. van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijnen M, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis*. Oktober 2016;75(10):1824–30.
87. van Steenbergen HW, van Nies JA, Huizinga TW, Reijnen M, van der Helm-van Mil AH. Subclinical inflammation on MRI of hand and foot of anticitrullinated peptide antibody-negative arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 10. April 2014;16(2):R92.
88. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQUEEN F, Bird P, Ejlertsen B, u. a. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core Set of MRI Acquisitions, Joint Pathology Definitions, and the OMERACT RA-MRI Scoring System. :2.

89. Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, Gandjbakhch F, Glinatsi D, Eshed I, u. a. The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated Recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group. *J Rheumatol*. November 2017;44(11):1706–12.
90. Døhn UM, Conaghan PG, Eshed I, Boonen A, Boyesen P, Peterfy CG, u. a. The OMERACT-RAMRIS Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Joint Space Narrowing Score: Intrareader and Interreader Reliability and Agreement with Computed Tomography and Conventional Radiography. *J Rheumatol*. Februar 2014;41(2):392–7.
91. Østergaard M, Bøyesen P, Eshed I, Gandjbakhch F, Lillegraven S, Bird P, u. a. Development and Preliminary Validation of a Magnetic Resonance Imaging Joint Space Narrowing Score for Use in Rheumatoid Arthritis: Potential Adjunct to the OMERACT RA MRI Scoring System. *J Rheumatol*. September 2011;38(9):2045–50.
92. Glinatsi D, Lillegraven S, Haavardsholm EA, Eshed I, Conaghan PG, Peterfy C, u. a. Validation of the OMERACT Magnetic Resonance Imaging Joint Space Narrowing Score for the Wrist in a Multireader Longitudinal Trial. *J Rheumatol*. Dezember 2015;42(12):2480–5.
93. Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Peterfy CG, Vital EM, u. a. Development and Validation of the OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Tenosynovitis Scoring System in a Multireader Exercise. *J Rheumatol*. November 2017;44(11):1688–93.
94. Nieuwenhuis WP, Krabben A, Stomp W, Huizinga TWJ, Heijde D van der, Bloem JL, u. a. Evaluation of Magnetic Resonance Imaging–Detected Tenosynovitis in the Hand and Wrist in Early Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):869–76.
95. McQueen F, Beckley V, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Stewart N. Magnetic resonance imaging evidence of tendinopathy in early rheumatoid arthritis predicts tendon rupture at six years. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):744–51.
96. Lillegraven S, Boyesen P, Hammer HB, Ostergaard M, Uhlig T, Sesseng S, u. a. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1. November 2011;70(11):2049–50.
97. Østergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen-Zbinden B, u. a. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum*. 1. August 2003;48(8):2128–31.
98. McGonagle D, Conaghan PG, Wakefield R, Emery P. Imaging the joints in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. März 2001;15(1):91–104.
99. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, u. a. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1. Juli 2003;48(7):1814–27.
100. Ostendorf B, Dann P, Wedekind F, Brauckmann U, Friemann J, Koebke J, u. a. Miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Rating of diagnostic value in synovitis staging and efficiency of synovial biopsy. *J Rheumatol*. September 1999;26(9):1901–8.

101. Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med*. Mai 1999;41(5):857–65.
102. Tiderius CJ, Jessel R, Kim YJ, Burstein D. Hip dGEMRIC in asymptomatic volunteers and patients with early osteoarthritis: The influence of timing after contrast injection. *Magn Reson Med*. 1. April 2007;57(4):803–5.
103. Mamisch TC, Zilkens C, Siebenrock KA, Bittersohl B, Kim YJ, Werlen S. MRI of Hip Osteoarthritis and Implications for Surgery. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. Februar 2010;18(1):111–20.
104. Miese FR, Ostendorf B, Wittsack HJ, Reichelt DC, Kröpil P, Lanzman RS, u. a. Knorpelqualität an den Fingergelenken: delayed Gd (DTPA) 2-enhanced MRI of the cartilage (dGEMRIC) bei 3T. In: *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* [Internet]. \copyright Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York; 2010 [zitiert 12. April 2016]. S. 873–8. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1245596>
105. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open* [Internet]. 2. April 2015 [zitiert 28. Oktober 2020];1(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613162/>
106. Hendriks J, Fransen J, van Riel PLCM. Monitoring rheumatoid arthritis using an algorithm based on patient-reported outcome measures: a first step towards personalised healthcare. *RMD Open*. 2015;1(1):e000114.
107. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, u. a. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 1. Januar 2016;68(1):1–26.
108. Barton JL, Trupin L, Tonner C, Imboden J, Katz P, Schillinger D, u. a. English language proficiency, health literacy, and trust in physician are associated with shared decision-making in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. Juli 2014;41(7):1290–7.
109. Fautrel B, Morel J, Berthelot JM, Constantin A, De Bandt M, Gaudin P, u. a. Validation of FLARE-RA, a Self-Administered Tool to Detect Recent or Current Rheumatoid Arthritis Flare. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(2):309–19.
110. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, Raju A, Zwillich SH, Wallenstein GV, u. a. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient’s perspective. *Curr Med Res Opin*. Juli 2014;30(7):1391–403.
111. Bartlett SJ, Hewlett S, Bingham CO, Woodworth TG, Alten R, Pohl C, u. a. Identifying core domains to assess flare in rheumatoid arthritis: an OMERACT international patient and provider combined Delphi consensus. *Ann Rheum Dis*. November 2012;71(11):1855–60.
112. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. Oktober 2017;9(10):249–62.
113. Poppelaars PBM, van Tuyl LHD, Boers M. Normal mortality of the COBRA early rheumatoid arthritis trial cohort after 23 years of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):586–9.

114. Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, Nikiphorou E, Gwinnutt J, Verstappen S, u. a. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):209–19.
115. Barton JL, Imboden J, Graf J, Glidden D, Yelin EH, Schillinger D. Patient – Physician Discordance in Assessments of Global Disease Severity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* Juni 2010;62(6):857–64.
116. van Tuyl LHD, Plass AMC, Lems WF, Voskuyl AE, Kerstens PJSM, Dijkmans B a. C, u. a. Discordant perspectives of rheumatologists and patients on COBRA combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1. Oktober 2008;47(10):1571–6.
117. Emery P, Horton S, Dumitru RB, Naraghi K, van der Heijde D, Wakefield RJ, u. a. Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: the VEDERA trial. *Ann Rheum Dis.* April 2020;79(4):464–71.
118. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther.* Dezember 2017;4(2):247–61.
119. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* September 2004;22(S1):1–12.
120. Cuppen BVJ, Fu J, van Wietmarschen HA, Harms AC, Koval S, Marijnissen ACA, u. a. Exploring the Inflammatory Metabolomic Profile to Predict Response to TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *PloS One.* 2016;11(9):e0163087.
121. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, u. a. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* September 2010;62(9):2569–81.
122. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [Internet]. *Clin Exp Rheumatol.* [zitiert 22. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11135>
123. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology.* 1. Dezember 2012;51(suppl 6):vi16–20.
124. Espinoza F, Fabre S, Pers YM. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* August 2016;8(4):107–18.
125. Ma MHY, Scott IC, Kingsley GH, Scott DL. Remission in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Juli 2010;37(7):1444–53.
126. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, u. a. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis.* März 2011;70(3):404–13.

127. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, u. a. American College of Rheumatology/EULAR Remission Criteria for Rheumatoid Arthritis: 2022 Revision. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(1):15–22.
128. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* April 2008;47(4):392–8.
129. De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, Joly J, Van der Elst K, Westhovens R, u. a. The performance of matrices in daily clinical practice to predict rapid radiologic progression in patients with early RA. *Semin Arthritis Rheum.* April 2014;43(5):627–31.
130. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Brief report: rheumatoid arthritis response criteria and patient-reported improvement in arthritis activity: is an American College of Rheumatology twenty percent response meaningful to patients? *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* September 2014;66(9):2339–43.
131. Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, Caplan L, Shaver TS, Anderson JD, u. a. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. *Arthritis Rheum.* November 2011;63(11):3204–15.
132. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, u. a. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum.* 15. Oktober 2008;59(10):1371–7.
133. Verma V, Sheikh Z, Ahmed AS. Nociception and role of immune system in pain. *Acta Neurol Belg.* September 2015;115(3):213–20.
134. Basu N, Kaplan CM, Ichesco E, Larkin T, Schrepf A, Murray AD, u. a. Functional and structural magnetic resonance imaging correlates of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1. Oktober 2019;58(10):1822–30.
135. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Determining Pathways to Improvements in Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2303–10.
136. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology.* 1. Juli 2006;45(7):885–9.
137. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Examining Changes in Central and Peripheral Pain as Mediates of Fatigue Improvement: Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(7):922–6.
138. Bergman MJ, Shahouri SS, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, u. a. Is Fatigue an Inflammatory Variable in Rheumatoid Arthritis (RA)? Analyses of Fatigue in RA, Osteoarthritis, and Fibromyalgia. *J Rheumatol.* Dezember 2009;36(12):2788–94.
139. Matthijssen XME, Wouters F, Sidhu N, Mil AHM van der H van. Value of imaging detected joint inflammation in explaining fatigue in RA at diagnosis and during the disease course: a large MRI study. *RMD Open.* 1. Juni 2021;7(2):e001599.

140. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, u. a. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci*. 1. März 2011;108(9):3731–6.
141. Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL. Pain Thresholds in Rheumatoid Arthritis: The Effect of Tender Point Counts and Disease Duration. *J Rheumatol*. 1. Januar 2012;39(1):28–31.
142. McWilliams DF, Ferguson E, Young A, Kiely PDW, Walsh DA. Discordant inflammation and pain in early and established rheumatoid arthritis: Latent Class Analysis of Early Rheumatoid Arthritis Network and British Society for Rheumatology Biologics Register data. *Arthritis Res Ther*. Dezember 2016;18(1):295.
143. Arnalich F, de Miguel E, Perez-Ayala C, Martinez M, Vazquez JJ, Gijon-Banos J, u. a. Neuropeptides and interleukin-6 in human joint inflammation. Relationship between intra-articular substance P and interleukin-6 concentrations. *Neurosci Lett*. 11. April 1994;170(2):251–4.
144. Nishioku T, Yamauchi A, Takata F, Watanabe T, Furusho K, Shuto H, u. a. Disruption of the blood–brain barrier in collagen-induced arthritic mice. *Neurosci Lett*. 4. Oktober 2010;482(3):208–11.
145. Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *J Neuroinflammation*. 29. April 2016;13(1):96.
146. Traki L, Rostom S, Tahiri L, Bahiri R, Harzy T, Abouqal R, u. a. Responsiveness of the EuroQol EQ-5D and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab. *Clin Rheumatol*. August 2014;33(8):1055–60.
147. Hughes M, Chalk A, Sharma P, Dahiya S, Galloway J. A cross-sectional study of sleep and depression in a rheumatoid arthritis population. *Clin Rheumatol*. 1. April 2021;40(4):1299–305.
148. Folkersen L, Brynedal B, Diaz-Gallo LM, Ramsköld D, Shchetynsky K, Westerlind H, u. a. Integration of known DNA, RNA and protein biomarkers provides prediction of anti-TNF response in rheumatoid arthritis: results from the COMBINE study. *Mol Med Camb Mass*. September 2016;22:322–8.
149. Aterido A, Cañete JD, Tornero J, Blanco F, Fernández-Gutierrez B, Pérez C, u. a. A Combined Transcriptomic and Genomic Analysis Identifies a Gene Signature Associated With the Response to Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2019;10:1459.
150. Vastesaegeer N, Kutzbach AG, Amital H, Pavelka K, Lazaro MA, Moots RJ, u. a. Prediction of remission and low disease activity in disease-modifying anti-rheumatic drug-refractory patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(8):1466–76.
151. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalán C, van Eijk-Hustings Y, u. a. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016 [zitiert 26. Oktober 2020];18. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086038/>

152. Kvien TK, Heiberg T, Hagen KB. Minimal clinically important improvement/difference (MCII/MCID) and patient acceptable symptom state (PASS): what do these concepts mean? *Ann Rheum Dis*. November 2007;66(Suppl 3):iii40–1.
153. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, u. a. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis*. Januar 2005;64(1):29–33.
154. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, u. a. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis*. Januar 2005;64(1):34–7.
155. Tubach F, Dougados M, Falissard B, Baron G, Logeart I, Ravaud P. Feeling good rather than feeling better matters more to patients. *Arthritis Rheum*. 15. August 2006;55(4):526–30.
156. Wells G, Anderson J, Beaton D, Bellamy N, Boers M, Bombardier C, u. a. Minimal clinically important difference module: summary, recommendations, and research agenda. *J Rheumatol*. Februar 2001;28(2):452–4.
157. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, u. a. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. Mai 2004;12(5):389–99.
158. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. August 2001;44(8):1876–86.
159. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatol Oxf Engl*. September 1999;38(9):878–82.
160. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, u. a. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. März 1988;31(3):315–24.

9 Anhang

9.1 Ethikvotum



Charité | 10117 Berlin

Herrn
Prof. Dr. med. G. Burmester
Rheumatologie/Klinische Immunologie

CCM

cc. PD Dr. Häupl, Rheumatologie

Ethikkommission
Ethikausschuss I am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Uebelhack

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

Datum: 26.04.2012

Untersuchungen zu Biomarkern bei rheumatoider Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen

Kurztitel: ArthroMark Biomarker

Antragsnummer: EA1/193/10

Vorgang vom 19.04.2012, Eingang am 25.04.12

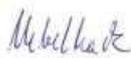
Sehr geehrter Herr Professor Burmester,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 19.04.2012 mit folgenden Anlagen:

- Patienteninformation „Arthromark“, Version 1.2 vom 29.02.2012
- Einverständniserklärung „Arthromark“, Version 1.2 vom 29.02.2012
- Versicherungsbestätigung

Die Auflagen laut Votum vom 29.09.10 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. R. Uebelhack
Vorsitzender



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät

ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Hermann-Liess-Str. 1, 40225 Düsseldorf

Herrn
Priv.-Doz. Dr. med. Ostendorf
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheuma-
tologie

HIER

Prof. Dr. T. Hohlfeld

Telefon: (0211) 81-19590
Sekretariat: (0211) 81-19591
Fax: (0211) 81-19592
Ethikkommission@med.uni-duesseldorf.de

04. Mai 2012

Stets angeben:

Neue Studiennummer: 3828

Sehr geehrter Herr Kollege Ostendorf,

die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat das von Ihnen vorgelegte modifizierte Studienprotokoll mit dem Titel:

Imaging and biomarkers in early arthritis (Teilprojekt 8 des Gesamtprojektes Biomarkers and imaging for diagnosis, monitoring and stratification of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis (ArthroMark))

geprüft und beurteilt.

Nachdem Sie nun alle Auflagen der Ethikkommission erfüllt haben, bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes oder einer abschließenden Publikation.

Für die Durchführung der Studie wünschen wir viel Erfolg!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Klaus-Dietrich Kröncke
i. A. der Kommission

Rechtsmittelbelehrung: Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Dekan der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf schriftlich einzulegen.

10 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Ostendorf, meinem Doktorvater, für die allzeit freundliche und produktive Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Philipp Sewerin für den bereichernden, konstruktiven Austausch und die wissenschaftliche Betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Nalan und Bülent, die mir meinen bisherigen Lebensweg überhaupt ermöglichten, für den emotionalen Beistand und die ermutigenden Gespräche, die mir die Kraft zur Vollendung der Arbeit gaben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann, Henrik, für die Durchsicht dieser Arbeit mit hilfreichen, kritischen Betrachtungen, vor allem aber für seine Geduld, sein liebevolles Verständnis und seine bedingungslose Unterstützung.