

Sind röntgenologische Scoring-Methoden als Parameter zur Verlaufsbeurteilung der rheumatoiden Arthritis noch zeitgemäß?

Radiographic Scoring-Methods in Rheumatoid Arthritis: An Up-to-date Parameter to Assess the Course of Disease?

Autoren

Alexander Pfeil¹, Peter Oelzner¹, Tobias Hoffmann¹, Diane M. Renz², Gunter Wolf¹, Joachim Böttcher³

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 2 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
- 3 Medizinische Fakultät, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland

Schlüsselwörter

Radiologische Progression, Rheumatoide Arthritis, Röntgenbild, Diagnostik, Scoring

Key words

radiographic progression, rheumatoid arthritis, x-ray, diagnostic, scoring

Bibliografie

Akt Rheumatol 2021; 46: 149–154

DOI 10.1055/a-1394-0299

ISSN 0341-051X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Alexander Pfeil
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena
Deutschland
Tel.: 03641/9324384, Fax: 03641/9324302
alexander.pfeil@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die radiologische Progression beschreibt das Ausmaß der Gelenkerstörung im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis. Zur Quantifizierung der radiologischen Progression werden Scoring-Methoden (z. B. van der Heijde Modifikation des Sharp-Score) eingesetzt. In verschiedenen Studien zu biologischen- bzw. target-synthetischen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs gelang nur unzureichend eine Differenzierung der radiologischen Progression. Zudem finden die Scores oft keinen routinemäßigen Einsatz in der klinischen Entscheidungsfindung. Durch die computerbasierte Analyse von Handröntgenaufnahmen ist eine valide Quantifizierung der radiologischen Progression und die zuverlässige Bewertung von Therapieeffekten möglich. Somit stellen die computerbasierten Methoden eine vielversprechende Alternative in der Quantifizierung der radiologischen Progression dar.

ABSTRACT

Radiographic progression is used to assess joint destruction in rheumatoid arthritis. Different scoring methods (e. g. van der Heijde modification of the Sharp Score) are established for the quantification of radiographic progression. In several studies focusing on biological and target-synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, these scores have not been able to differentiate radiographic progression in detail. Additionally, the scores are often not used in the clinical routine. Computer-based techniques offer a valid quantification of radiographic progression and a reliable assessment of therapeutic effects. Consequently, computer-based techniques seem to be a promising alternative for the quantification of radiographic progression.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CAD	Computer-assistierte Detektion
CAJSA	Computer-assistierte Gelenkspaltweitemessung
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DXR	Digitale Radiogrammetrie (Digital X-ray Radiogrammetry)
HAQ	Health Assessment Questionnaire
MCP-Gelenke	Metacarpophalangealgelenke
MTP-Gelenke	Metatarsophalangealgelenke
PIP-Gelenke	Proximale Interphalangealgelenke
RA	Rheumatoide Arthritis

Einleitung

Das Röntgenbild gilt als das etablierte bildgebende Verfahren zur Beurteilung einer rheumatoiden Arthritis (RA) [1]. Die Beurteilung und ubiquitär verfügbare Dokumentation der Gelenkzerstörung erfolgt primär über die Anfertigung von Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße [1, 2].

Als röntgenologisch bedeutsame Manifestationsorte der RA sind der Carpus, die Metakarpophalangealgelenke und die proximalen Interphalangealgelenke der Hände als auch die Metatarsophalangealgelenke sowie die proximalen Interphalangealgelenke der Füße zu nennen [3, 4].

Als röntgenologisches Zeichen einer RA manifestiert sich initial eine periartikuläre Demineralisation z. B. in unmittelbarer Nähe der Metakarpophalangealgelenke (MCP-Gelenke) und Metatarsophalangealgelenke (MTP-Gelenke) sowie deren angrenzender Knochenkompartimente [5]. Im weiteren Verlauf ist die RA durch eine Gelenkspaltverschmälerung der MCP-, MTP- und proximalen Interphalangealgelenke (PIP-Gelenke) gekennzeichnet [1]. Als weiteres röntgenologisches Zeichen der RA ist das Auftreten von Erosionen zu nennen [1]. Die Erosion ist als eine Unterbrechung der Kortikalis um mehr als einen 1 mm definiert [3]. Im röntgenologischen Spätstadium einer RA finden sich Merkmale wie Subluxationen, Deformitäten und die Ankylose als Ausdruck der inflammatorisch bedingten Gelenkzerstörung [1, 2, 4].

Als indirektes Arthritiszeichen kann in den Röntgenbildern eine periartikuläre Weichteilschwellung eher unzuverlässig beschrieben werden [3], zumal die Detektion von entzündlichen Weichteilveränderungen eine Domäne der Sonografie und der Magnetresonanztomografie ist [6].

Scoring-Methoden

Eine Quantifizierung der radiologisch fassbaren Veränderungen – verursacht durch eine RA – ist durch ein Scoring der Röntgenaufnahmen von Händen und Vorfüßen möglich. Zum Scoring stehen verschiedene Scoring-Methoden zur Verfügung.

Als erste Methode wurde der Score nach Steinbrocker 1949 etabliert. Dieser erfasst im Rahmen von 4 Schweregraden die gelenknahe Osteoporose, Erosionen, Subluxationen und die Ankylose, ohne auf vordefinierte Gelenkregionen zu fokussieren [7].

Im Weiteren gelang die detaillierte Deskription pathomorphologischer Stigmata mit Einführung des Larsen-Scores, welcher ein Scoring pro definiertem Gelenk unter Berücksichtigung von gelenknaher Osteoporose, Gelenkspaltverschmälerungen, Erosionen und mutilierenden Veränderungen an Händen und Füßen vornimmt [8]. Hierbei erfolgt eine globale Betrachtung des Gelenkes. In Abhängigkeit vom Schweregrad gehen die verschiedenen röntgenologischen Zeichen in die Beurteilung ein [8]. Der Larsen-Score wurde nachfolgend durch Larsen und Thoen 1987 bzw. durch Rau und Herborn 1995 weiter modifiziert [9, 10].

Seit 1971 wurde durch Sharp die separate Erfassung von Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen etabliert [11]. Die initiale Entwicklung des Sharp-Scores evaluierte 27 Regionen der Finger- und Handgelenke [11]. Diese Version wurde 1985 von Sharp modifiziert, sodass nur noch 17 Gelenkregionen hinsichtlich von Erosionen bzw. 18 Regionen bezüglich einer Gelenkspaltreduzierung evaluiert wurden [11]. 1989 erfolgte schließlich die Modifikation des Sharp-Scores nach van der Heijde, wobei die Evaluierung der Fußgelenke in Bezug auf Gelenkspaltverschmälerungen und Erosionen zusätzliche Beachtung fand [12].

Radiologische Progression

Zur Beurteilung der röntgenologisch fassbaren Gelenkzerstörung sollten Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße als Verlaufskontrolle im Abstand von 2 Jahren durchgeführt werden [3, 4]. Bei einer aktiven RA ist ggf. das Zeitintervall zu verkürzen [3]. In klinischen Studien werden in der Regel Hand- und Vorfußröntgenaufnahmen zu Studienbeginn (Baseline) und in Woche 52 akquiriert.

Als radiologische Progression wird die Zunahme der röntgenologischen Veränderungen der RA (insbesondere Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen) im zeitlichen Verlauf beschrieben [11]. Das Auftreten von Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung ist mit einer Zerstörung des Knochens verbunden. Hierbei korreliert die radiologische Progression deutlich mit dem Ausmaß der Funktionseinschränkung [13].

Eine Quantifizierung der radiologischen Progression erfolgt durch den Einsatz der verschiedenen semiquantitativen Scoring-Methoden [14, 15]. Die Beurteilung der radiologischen Progression wird heute v. a. anhand der Quantifizierung von Erosionen und Gelenkspaltweiterreduktion mithilfe eines Scores vorgenommen [16]. Das Auftreten von Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen ist kumulativ das Ergebnis eines zusammenhängenden, aber partiell unabhängigen immunologischen Prozesses [17, 18], wobei die häufiger auftretenden Erosionen mehr als Gelenkspaltverschmälerungen zur radiologischen Progression beitragen [18].

Aktuell wird in klinischen Studien v. a. der van der Heijde modifizierte Sharp-Score zur Beurteilung der radiologischen Progression verwendet [19–21]. Die radiologische Progression gilt hierbei als Maß für die Ansprache einer Therapie mit Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD). Aus diesem Grund wird von den Zulassungsbehörden eine entsprechende Quantifizierung der radiologischen Progression im Rahmen des Zulassungsverfahrens von neuen DMARD-Therapien verlangt [22, 23].

Für die Zulassung einer DMARD-Therapie ist in der Phase-III-Studie zumindest eine signifikante minimale radiologische Progression im Placebo-Arm erforderlich [24]. Häufig ist in diesen Studien

allerdings eine Differenzierung der radiologischen Progression zwischen der Verum- und der Placebogruppe durch einen konventionellen Score nicht mehr zu gewährleisten [25]. Es gibt mehrere Gründe, weshalb in modernen Zulassungsstudien häufig kein statistischer Unterschied in der radiologischen Progression zwischen Placebo- und Verum-Arm gefunden wird. Zu diesen Gründen gehören die kurze Studiendauer (12–16 Wochen) im Placeboarm als auch der frühzeitige Wechsel von der Placebogruppe in die Verumgruppe (early-escape) [24, 26, 27]. Des Weiteren ist im Kontrollarm aufgrund der bereits effizienten Behandlung mit einem konventionellen synthetischen DMARD (bspw. Methotrexat) eine verminderte radiologische Progression zu verzeichnen, sodass eine fehlende statistische Signifikanz zwischen dem Placebo- und dem Verum-Arm hinsichtlich messbarer Therapieeffekte besteht [24].

Leider bestehen für die Scoring-Methoden relevante Limitationen bezüglich der Erfassung kleinster Änderungen der radiologisch fassbaren Stigmata im Röntgenbild mit einer kleinsten messbaren Änderung von 2,9 bzw. 3,5 % für die van der Heijde-Modifikation des Sharp Scores vs. den Larsen-Score [28]. Diese Messungsgenauigkeit ist ein entscheidender Faktor für die nicht messbare radiologische Progression unter modernen DMARD-Therapien.

Niedrige radiografische Progressionsraten kombiniert mit der methodischen Unschärfe der gebräuchlichen Röntgen-Scores führen in modernen RA-Therapiestudien zu zunehmend fehlenden radiologischen Diskriminationsmöglichkeiten zwischen Placebo- und Verum-Arm [24, 26]. In diesem Zusammenhang ist durchaus zu überlegen, ob die radiologische Progression als adäquater Endpunktparameter in klinischen Studien zur RA noch eingesetzt werden sollte [24]. Als neuer Endpunkt wäre die fehlende radiologische Progression (radiologische Progression gleich Null) zu diskutieren, welche als strukturelle Integrität bezeichnet wird [24]. Die strukturelle Integrität wird aktuell nicht in klinischen Studien als Endpunkt definiert, da von Seiten der Zulassungsbehörden die radiologische Progression als ein Prädiktor für das Langzeitbenefit einer DMARD-Therapie im Rahmen von Therapiestudien bei der RA angesehen wird [22, 23].

Computer-basierte Röntgenbildanalyse

Aufgrund der niedrigen Progressionsraten unter biologischen und target-synthetischen DMARD-Therapien ist weiterführend zu diskutieren, ob eine anderweitige Auswertung der Röntgenbilder zu favorisieren ist.

Durch die Einführung von Computer-assistierten Detektionstechniken (CAD) in der Radiologie besteht die Möglichkeit einer Computer-basierten Analyse von Handröntgenaufnahmen [29–32]. Hierbei kann eine objektive Quantifizierung der röntgenologischen Veränderungen in Bezug auf die periartikuläre Demineralisation, die Gelenkspaltweite und zudem eine Quantifizierung von Erosionen vorgenommen werden [29–31, 33–35].

Zur Quantifizierung von Erosionen anhand von Röntgenbildern wurden CAD-Verfahren entwickelt [35, 36], allerdings liegen keine detaillierten Studien zur klinischen Evaluation vor. Aus diesem Grund wird folgend auf die CAD-basierte Quantifizierung der periartikulären Demineralisation als auch der Gelenkspaltweite eingegangen.

Die Digitale Radiogrammetrie (Digital X-ray Radiogrammetry, DXR) ist eine CAD-Technik zur Bestimmung der Knochenmineraldichte an den Metacarpalknochen II bis IV [5, 37]. Eine CAD-basierte Analyse der Fingergelenkspaltweite gelingt durch die Computer-assistierte Gelenkspaltweitemessung (CAJSA) im Bereich der MCP-, PIP- und distalen Interphalangealgelenke [38–40]. Beide Techniken sind durch eine hohe Reproduzierbarkeit (DXR: Variationskoeffizient 0,13–1,50 % und CAJSA: Variationskoeffizient 0,38–0,66 %) der Messergebnisse gekennzeichnet [41, 42].

Durch die DXR kann eine Abnahme der Knochenmineraldichte früher als im Larsen-Score und durch die CAJSA-Technik eine Reduktion der Fingergelenkspaltweite früher als im Larsen- und Sharp-Score verifiziert werden [29, 38, 43–46]. Platten et al. wiesen in einer Arbeit zur frühen RA mit einem erosiven Verlauf eine erniedrigte Gelenkspaltweite der MCP-Gelenke im Vergleich zu Patienten mit einem nicht erosiven Verlauf nach [34]. Hierbei ist das Ausmaß des Knochenmineraldichteverlustes gemessen mittels DXR ein unabhängiger Prädiktor hinsichtlich des Auftretens einer Gelenkerstörung nach einem Erkrankungsjahr [47] und somit ein prognostischer Marker für das Ausmaß der Gelenkerstörung [48].

Zudem konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass für beide CAD-Techniken eine Beurteilung der radiologischen Progression unter konventionell-synthetischen und biologischen DMARD-Therapien gelingt [38, 49–52]. Auch in Fällen, in denen der Sharp-Score keine Progression nachwies, konnten mittels CAD-Analysen Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollarm herausgearbeitet werden [38, 45]. Im Rahmen einer initialen Studie wurden durch Huo et al. (2016) die Gelenkspaltweiten im Bereich der Fingergelenke und Handwurzel bei Patienten mit einer frühen RA unter einer Therapie mit Methotrexat und Placebo versus Methotrexat und Prednisolon computer-basiert gemessen. Hierbei konnte über eine Untersuchungsdauer von 2 Jahren für die Gruppe unter der Therapie mit Methotrexat und Prednisolon (0,00 mm) ein fehlendes Fortschreiten der Gelenkspaltweitereduktion im Vergleich zu Methotrexat und Placebo (–0,02 mm) quantifiziert werden [53]. Somit ist durch die Computer-basierte Analyse der Handröntgenaufnahmen eine zuverlässige Bewertung der radiologischen Progression möglich [54].

Zusätzlich kann durch die DXR bei einer Remission der RA (DAS28-Remission) eine Zunahme der Mineralisation der Metacarpalknochen ermittelt werden, welches ein Ausdruck möglicher reparativer Effekte ist und durch die etablierten konventionellen Scores nicht detektiert werden kann [49].

In Bezug auf die klinische Praxis finden die computer-basierten Techniken aktuell keinen weitverbreiteten Einsatz, obwohl entsprechende Softwarelösungen als Online-Technik (z. B. Sectra DXR-online) angeboten werden. Ein möglicher Grund ist, dass die CAD-Techniken noch nicht in den voll digitalen rheumatologischen Arbeitsplatz integrierbar sind und als separate Softwarelösungen zur Verfügung stehen. Des Weiteren fallen pro Fallanalyse zum Teil hohe Gebühren an, welche keine wirtschaftliche Nutzung ermöglichen und dem breiten Einsatz im klinischen Alltag entgegenstehen. Die einmalige Zahlung für die Softwarelösung mit einer Integration in den digitalen rheumatologischen Arbeitsplatz ist eine Lösung zur breiten Nutzung der computer-basierten Analysetechniken in der Rheumatologie.

Radiologische Progression und Outcome

Das Auftreten einer periartikulären Demineralisation, Gelenkspaltverschmälerung und von Erosionen ist mit einer radiologischen Progression der RA und somit einer assoziierten Gelenkzerstörung verbunden [16, 55–57]. Weiterführend konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die radiologische Progression mit dem Maß der Funktionseinschränkungen (z. B. gemessen mit dem Health Assessment Questionnaire, HAQ) korreliert [4]. In einer Studie wurde evaluiert, dass das Auftreten von RA spezifischen Erosionen mit einer Verschlechterung des HAQ assoziiert ist [58]. Auf der anderen Seite konnten Aletaha et al. dokumentieren, dass die Zerstörung des Gelenkknorpels gemessen durch den Gelenkspaltweite-Score des Sharp-Scores deutlicher mit einer irreversiblen Gelenkfunktionseinschränkung verbunden ist als das Auftreten von Erosionen [59]. In einer aktuellen Studie zum Wirkstoff Certolizumab Pegol ergab die Quantifizierung der Fingergelenkspaltweite mittels CAJSA-Technik eine signifikante Zunahme der Fingergelenkspaltweite der MCP-Gelenke (Certolizumab Pegol 200 mg plus Methotrexat: + 4,2% und Certolizumab Pegol 400 mg plus Methotrexat: + 9,6%), die mit einer Verbesserung des HAQ assoziiert war [60].

Zusammenfassung

Anhand der radiologischen Progression gemessen durch eine Scoring Methode (z. B. van der Heijde modifizierter Sharp-Score) ist eine Aussage hinsichtlich des Fortschreitens der RA möglich. Unter biologischen- bzw. target-synthetischen DMARD-Therapien ist in klinischen Studien eine Abschätzung der radiologischen Progression nur bedingt durch Scoring-Methoden realisierbar. Aus diesem Grund bestehen Überlegungen, die Hemmung der radiologischen Progression, welche als strukturelle Integrität bezeichnet wird, als neuen Endpunkt in klinischen Studien zu definieren. Aktuell findet das routinemäßige Scoring von Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße in der klinischen Routine kaum statt. Als eine mögliche Option zur zuverlässigen und objektiven Quantifizierung der zunehmend schwerer messbaren radiologischen Progression und zur Bestätigung eines Therapieerfolges gilt der Einsatz von CAD-Techniken zukünftig als hilfreiche Alternative.

Interessenkonflikt

Herr PD Dr. Alexander Pfeil erklärt, dass er innerhalb der vergangenen 3 Jahre eine Forschungsunterstützung von UCB erhalten hat. Für die anderen Autoren liegt kein Interessenkonflikt vor.

References

- [1] Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. *Rheumatol Int* 2019; 39: 1331–1341. doi:10.1007/s00296-019-04326-4
- [2] Llopis E, Kroon HM, Acosta J et al. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am* 2017; 55: 917–941. doi:10.1016/j.rcl.2017.04.002
- [3] Rau R, Lingg G, Wassenberg S et al. Imaging techniques in rheumatology: conventional radiography in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2005; 64: 473–487. doi:10.1007/s00393-005-0663-2
- [4] Ørnberg LM, Østergaard M. Assessment of structural damage progression in established rheumatoid arthritis by conventional radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019; 33: 101481. doi:10.1016/j.berh.2019.101481
- [5] Pfeil A, Haugeberg G, Hansch A et al. Value of digital X-ray radiogrammetry in the assessment of inflammatory bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 666–674. doi:10.1002/acr.20423
- [6] Shiraishi M, Fukuda T, Igarashi T et al. Differentiating Rheumatoid and Psoriatic Arthritis of the Hand: Multimodality Imaging Characteristics. *Radiographics* 2020; 40: 1339–1354. doi:10.1148/rg.2020200029
- [7] Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949; 140: 659–662. doi:10.1001/jama.1949.02900430001001
- [8] Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977; 18: 481–491. doi:10.1177/028418517701800415
- [9] Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 395–401. doi:10.3109/03009748709165409
- [10] Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1976–1982
- [11] Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC et al. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 706–720. doi:10.1002/art.1780140605
- [12] van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1: 1036–1038. doi:10.1016/s0140-6736(89)92442-2
- [13] Bombardier C, Barbieri M, Parthan A et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 836–844. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200343
- [14] Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75: 35–47. doi:10.1016/0002-9343(83)90473-4
- [15] van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 435–453. doi:10.1016/s0950-3579(96)80043-4
- [16] van der Heijde D. Erosions versus joint space narrowing in rheumatoid arthritis: what do we know? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: i116–i118. doi:10.1136/ard.2010.140525
- [17] Favalli EG, Becciolini A, Biggioggero M. Structural integrity versus radiographic progression in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2015; 1: e000064 doi:10.1136/rmdopen-2015-000064
- [18] Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1535–1540. doi:10.1136/ard.2008.094128
- [19] Bruynesteyn K, Landewé R, van der Linden S et al. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1413–1418. doi:10.1136/ard.2003.014043

- [20] Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 64–71. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201247
- [21] Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1454–1462. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215764
- [22] European Medicines Agency C. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. (2003). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003439.pdf 2016
- [23] Administration FaD. Guidance for Industry Rheumatoid Arthritis: Developing Drug Products for Treatment. <https://www.fda.gov/media/86066/download> 2013; 1–11
- [24] Landewé R, Strand V, van der Heijde D. From inhibition of radiographic progression to maintaining structural integrity: a methodological framework for radiographic progression in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1113–1117. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203159
- [25] van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 559–570. doi:10.1002/art.37816
- [26] Landewé RB, Connell CA, Bradley JD et al. Is radiographic progression in modern rheumatoid arthritis trials still a robust outcome? Experience from tofacitinib clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 212. doi:10.1186/s13075-016-1106-y
- [27] [Anonym] American College of Rheumatology Clinical Trial Priorities and Design Conference, July 22–23, 2010. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2151–2156. doi:10.1002/art.30402
- [28] Rau R, Wassenberg S. Imaging techniques in rheumatology: scoring methods in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2003; 62: 555–565. doi:10.1007/s00393-003-0516-9
- [29] Bottcher J, Pfeil A, Rosholm A et al. Digital X-ray radiogrammetry combined with semiautomated analysis of joint space widths as a new diagnostic approach in rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3850–3859. doi:10.1002/art.21606
- [30] Pfeil A, Schafer ML, Lehmann G et al. Implementation of Z-scores as an age- and sex-independent parameter for estimating joint space widths in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 717–723. doi:10.3899/jrheum.080651
- [31] Peloschek P, Boesen M, Donner R et al. Assessment of rheumatic diseases with computational radiology: current status and future potential. *Eur J Radiol* 2009; 71: 211–216. doi:10.1016/j.ejrad.2009.04.046
- [32] Sharp JT, Angwin J, Boers M et al. Multiple computer-based methods of measuring joint space width can discriminate between treatment arms in the COBRA trial – Update of an ongoing OMERACT project. *J Rheumatol* 2009; 36: 1825–1828. doi:10.3899/jrheum.090353
- [33] Neumann G, dePablo P, Finckh A et al. Patient repositioning reproducibility of joint space width measurements on hand radiographs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 203–207. doi:10.1002/acr.20374
- [34] Platten M, Kisten Y, Kälvesten J et al. Fully automated joint space width measurement and digital X-ray radiogrammetry in early RA. *RMD Open* 2017; 3: e000369. doi:10.1136/rmdopen-2016-000369
- [35] Sharp JT, van der Heijde D, Angwin J et al. Measurement of joint space width and erosion size. *J Rheumatol* 2005; 32: 2456–2461
- [36] Langs G, Peloschek P, Bischof H et al. Automatic quantification of joint space narrowing and erosions in rheumatoid arthritis. *IEEE Trans Med Imaging* 2009; 28: 151–164. doi:10.1109/tmi.2008.2004401
- [37] Bottcher J, Pfeil A. Diagnosis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis using digital X-ray radiogrammetry. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 103. doi:10.1186/ar2352
- [38] Pfeil A, Oelzner P, Bornholdt K et al. Joint damage in rheumatoid arthritis: assessment of a new scoring method. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R27. doi:10.1186/ar4163
- [39] Pfeil A, Bottcher J, Schafer ML et al. Normative reference values of joint space width estimated by computer-aided joint space analysis (CAJSA): the distal interphalangeal joint. *J Digit Imaging* 2008; 21: 104–112. doi:10.1007/s10278-007-9031-x
- [40] Pfeil A, Bottcher J, Seidl BE et al. Computer-aided joint space analysis of the metacarpal-phalangeal and proximal-interphalangeal finger joint: normative age-related and gender-specific data. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 853–864. doi:10.1007/s00256-007-0304-8
- [41] Pfeil A, Hansch A, Sommerfeld J et al. Reproducibility and influence of hand rotation on computer-aided joint space analysis. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 384–388. doi:10.1016/j.jbspin.2011.07.011
- [42] Bottcher J, Pfeil A, Rosholm A et al. Influence of image-capturing parameters on digital X-ray radiogrammetry. *J Clin Densitom* 2005; 8: 87–94. doi:10.1385/jcd:8:1:087
- [43] Bottcher J, Pfeil A, Rosholm A et al. Computerized quantification of joint space narrowing and periarticular demineralization in patients with rheumatoid arthritis based on digital x-ray radiogrammetry. *Invest Radiol* 2006; 41: 36–44. doi:10.1097/01.rli.0000191594.76235.a0
- [44] Pfeil A, Haugeberg G, Renz DM et al. Digital X-ray radiogrammetry and its sensitivity and specificity for the identification of rheumatoid arthritis-related cortical hand bone loss. *J Bone Miner Metab* 2017; 35: 192–198. doi:10.1007/s00774-016-0741-3
- [45] Pfeil A, Oelzner P, Renz DM et al. Is there a role for Digital X-ray Radiogrammetry as surrogate marker for radiological progression and imaging of structural integrity in rheumatoid arthritis? *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 155. doi:10.1186/s12891-015-0577-3
- [46] Pfeil A, Renz DM, Hansch A et al. The usefulness of computer-aided joint space analysis in the assessment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 380–385. doi:10.1016/j.jbspin.2012.10.022
- [47] Ziegelasch M, Forslind K, Skogh T et al. Decrease in bone mineral density during three months after diagnosis of early rheumatoid arthritis measured by digital X-ray radiogrammetry predicts radiographic joint damage after one year. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 195. doi:10.1186/s13075-017-1403-0
- [48] Rastogi A, Algulin J, Mangat P et al. Early metacarpal bone mineral density loss using digital x-ray radiogrammetry and 3-tesla wrist MRI in established rheumatoid arthritis: a longitudinal one-year observational study. *Arthritis* 2015; 2015: 852989. doi:10.1155/2015/852989
- [49] Pfeil A, Nussbaum A, Renz DM et al. Inhibition of periarticular bone loss is associated with clinical remission and ACR70-Response in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2019; 39: 637–645. doi:10.1007/s00296-018-4226-7
- [50] Hoff M, Kavanaugh A, Haugeberg G. Hand bone loss in patients with psoriatic arthritis: posthoc analysis of IMPACT II data comparing infliximab and placebo. *J Rheumatol* 2013; 40: 1344–1348. doi:10.3899/jrheum.121376
- [51] Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J et al. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1171–1176. doi:10.1136/ard.2008.091264

- [52] Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 823–828. doi:10.1136/ard.2007.073817
- [53] Huo Y, Veldhuizen RD, van der Heijde DM et al. Automated joint space width quantification of hand and wrist joints: a proof of concept study. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: S34–s39
- [54] Pfeil A, Oelzner P, Renz DM et al. Visualisation of structural damage as a surrogate marker of radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: e24. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204786
- [55] Hoff M, Haugeberg G, Odegård S et al. Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 324–329. doi:10.1136/ard.2007.085985
- [56] Kapetanovic MC, Lindqvist E, Algulin J et al. Early changes in bone mineral density measured by digital X-ray radiogrammetry predict up to 20 years radiological outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R31. doi:10.1186/ar3259
- [57] Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ et al. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1561–1564. doi:10.1093/rheumatology/keh385
- [58] Koevoets R, Dirven L, Klarenbeek NB et al. 'Insights in the relationship of joint space narrowing versus erosive joint damage and physical functioning of patients with RA'. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 870–874. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201191
- [59] Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 733–739. doi:10.1136/ard.2010.138693
- [60] Pfeil A, Nussbaum A, Renz DM et al. Radiographic remission in rheumatoid arthritis quantified by computer-aided joint space analysis (CASJA): a post hoc analysis of the RAPID 1 trial. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 229 doi:10.1186/s13075-020-02322-9