

REMISSION^{PLUS} eine Initiative zur Integration moderner Bildgebung in die rheumatologische Versorgung Rückblick, Einblick, Ausblick: Auswertung der Niederfeld-MRT Daten

REMISSION^{PLUS}, an Initiative to Integrate Modern Imaging into Rheumatologic Care – Review, Appraisal and Outlook: Evaluation of Low-Field MRI Data

Autoren

Philipp Sewerin¹, Sabine Klein¹, Ralph Brinks¹, Annika Hoyer³, Christoph Schleich², Falk Miese², Sabine Blaschke⁴, Edmund Edelmann⁵, Ino K. Gao⁶, Joachim Georgi⁷, Herbert Kellner⁸, Gernot Keyßer⁹, Hanns-Martin Lorenz¹⁰, Ulf Müller-Ladner¹¹, Hans-Georg Pott¹², Hendrik Schulze-Koops¹³, Marisa Walther¹⁴, Wolfgang A. Schmidt¹⁴, Matthias Schneider¹, Benedikt Ostendorf¹

Institute

- 1 Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller-Forschungszentrum für Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- 2 Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- 3 Deutsches Diabetes Zentrum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- 4 Rheumatologie, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen
- 5 Rheumazentrum Bad Aibling Erding, Bad Aibling Erding
- 6 Rheumapraxis Heidelberg, Heidelberg
- 7 Abteilung Innere Medizin/ Rheumatologie, Helios Ostseeklinik Damp, Damp
- 8 Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, Ärztlicher Leiter der Abteilung Rheumatologie im Krankenhaus Neuwittelsbach, München
- 9 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle, Halle/Saale
- 10 Med. Klinik V, Sektion Rheumatologie, Universität Heidelberg, Heidelberg
- 11 Kerckhoff-Klinik, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim
- 12 Schwerpunktpraxis für Rheumatologie, Physikalische Medizin und klinische Immunologie, Rheumatologikum Hannover, Hannover
- 13 Rheuma-Einheit, Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum München – Campus Innenstadt, München
- 14 Immanuel-Krankenhaus Rheumaklinik Berlin-Buch, Innere Medizin, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin

Schlüsselwörter

Bildgebung, MRT, Rheumatoide Arthritis

Key words

imaging, MRI, rheumatoid arthritis

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124184>

Online-Publikation: 24.4.2017

Akt Rheumatol 2017; 42: 432–441

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Dr. med. Philipp Sewerin
Poliklinik, Funktionsbereich
und Hiller-Forschungszentrum für
Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Tel.: +49/211/81/17817, Fax: +49/211/81 16 455
philipp.sewerin@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bildgebende Verfahren nehmen heute bei der Diagnosestellung und Therapiekontrolle der Rheumatoiden Arthritis (RA) eine unverzichtbare Rolle ein. Die Initiative REMISSION^{PLUS} hat seit 2006 über 10 Jahre das Ziel verfolgt, moderne bildgebende Verfahren wie die Arthrosonografie und die Magnetresonanztomografie (MRT) in den klinischen Alltag des Rheumatologen zu implementieren. Neben Schulungen (über 3 000 Rheumatologen in über 200 Veranstaltungen) wurden zahlreiche Bildgebungs-Studien durchgeführt. Erstmals werden jetzt zusammenhängend alle Niederfeld-MRT Daten aus der Initiative vorgestellt. Die Ergebnisse dieser multizentrischen Studie zeigen, dass die Niederfeld-MRT für RA Patienten eine komfortable Untersuchungsmethode darstellt und für den Rheumatologen die Möglichkeit bietet, effektiv und sehr genau Thera-

pieeffekte (DMARD, Biologika) zu kontrollieren. Die MRT-Daten korrelierten hierbei signifikant mit Klinik und Labor. Mit der Methode ist es ferner möglich bei RA-Patienten subklinische Arthritiszeichen zu detektieren, zum anderen konnte fortschreitende radiologische Progression (Erosivität), trotz klinischer Remission („silent progression“) erkannt werden. Diese Ergebnisse sind konventionell radiologisch nicht zu gewinnen, sodass der Einsatz der MRT neue Einblicke in die Pathogenese und konsekutiv neue Informationen für das Management der RA liefert. Die Bewertung dieser Vorteile und der Benefit für den Patienten im klinischen Alltag muss in weiteren Studien untersucht und diskutiert werden.

ABSTRACT

Imaging plays a vital role in the diagnosis and treatment control of rheumatoid arthritis (RA). Since 2006, the initiative REMISSION^{PLUS} has aimed to implement modern imaging tools like arthrosonography and

magnetic resonance imaging (MRI) into the routine clinical practice of rheumatologists. In addition to training sessions (over 3 000 rheumatologists in over 200 sessions), numerous sonography and MRI studies have been conducted to assess the value of these techniques for treatment control in RA. The following study summarises the results of the low-field MRI-studies. The results of this multicenter study demonstrate that low-field MRI is a comfortable examination for RA patients and enables rheumatologists to effectively and very carefully monitor treatment outcomes (DMARDs, biologics). MRI data significantly correlate with clinical and laboratory parameters. In addition, this method allows clinicians to detect subclinical indicators for arthritis as well as advancing radiological progression despite clinical remission (“silent progression”). These findings cannot be obtained in conventional X-rays. The use of MRI thus provides new insights into the pathogenesis and will consecutively deliver new informations for RA management. The assessment of these advantages and the benefits for patients in daily clinical routine need to be further examined and discussed in future studies.

Einleitung

Das Management der rheumatoiden Arthritis (RA) hat in den letzten Jahren einen entscheidenden Paradigmenwechsel erfahren. Diese Entwicklung basierte zum einen auf dem Aufkommen neuer therapeutischen Möglichkeiten (z. B. Biologika), zum Anderen auf der Verfügbarkeit neuer Klassifikationskriterien (2010) bzw. Therapiestrategien („hit hard and early“, „treat-to-target“, interdisziplinäre Leitlinie) [1–3].

Ein ähnlicher Wandel hat bei der bildgebenden Diagnostik der RA stattgefunden. Hat man sich bisher auf die konventionelle Röntgendiagnostik gestützt (bis 2009 war die Erosion auch American Rheumatism Association (ARA) Klassifikationskriterium), so ist dieser alleinige Ansatz nicht mehr zeitgemäß [4, 5]. Die Tatsache, dass radiologische Veränderungen oft erst 6 Monate nach einer Gelenkentzündung mittels konventioneller Röntgenuntersuchung sichtbar werden, macht diese Technik für die Frühdiagnostik weitestgehend unbrauchbar. Da ein vorrangiges Therapieziel die möglichst vollständige Verhinderung von „Schaden“ am Gelenk ist, steht das Kriterium „Erosivität“ zur Diagnosestellung und Prognoseabschätzung der RA oft nicht mehr zur Verfügung. Dennoch, ein frühes Auftreten von Erosionen bleibt ein unabhängiger Prädiktor der weiteren radiologischen Progression und zeigt damit eine zwingende Therapiebedürftigkeit an [6].

Aus diesen Gründen wurden in den letzten Jahren intensiv neue sensitivere bildgebende Verfahren entwickelt und analysiert, die eine frühere Erfassung entzündlicher Gelenkveränderungen erlauben [7]. Bildgebende Techniken – wie der hochauflösende Ultraschall (US) und die Magnetresonanztomografie (MRT) – decken dieses Anforderungsprofil ab. Sie bieten eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Visualisierung pathologischer bzw. funktioneller Frühveränderungen entzündlicher Gelenkerkrankungen wie z. B. Synovialitis, Tenosynovialitis und das Knochenmarködem, welche durch das Röntgenbild nicht erfasst werden [7–9].

Diese zusätzlich gewonnenen Informationen dienen dem Rheumatologen sowohl bei der Sicherung der frühen Diagnose als auch bei der Therapiestratifizierung, denn die Gelenkdestruktion schrei-

tet zu Beginn der Erkrankung nicht nur am stärksten fort (meist innerhalb der ersten 2 Jahre), sondern ist zu diesem Zeitpunkt auch am besten durch krankheitsmodifizierende Therapie (DMARDs) zu hemmen. Des Weiteren werden diese bildgebenden Techniken inzwischen zur Prädiktion und Prognoseabschätzung eingesetzt. Bereits nachweisbare Erosionen im Ultraschall (US) und in der MRT, erhöhte Krankheitsaktivität – gemessen am Grad der Synovialitis, als auch der Nachweis des Knochenmarködems (nur in der MRT darstellbar) werden als entsprechende Signale für eine schlechtere Prognose gewertet [10]. Studiendaten an großen RA-Patientenkollektiven konnten zeigen, dass trotz einer messbaren klinischen Remission ($\text{DAS } 28 \leq 2,6$) eine Vielzahl von RA-Patienten eine radiologische Progression („silent progression“) bzw. persistierende, subklinische Krankheitsaktivität zeigt [11].

An diesen neuen Entwicklungen zum Management der frühen RA hat sich die Initiative REMISSION^{PLUS} ausgerichtet, welche 2006 von deutschen Experten bildgebender Diagnostik in der Rheumatologie in Kooperation mit den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (seinerzeit Abbott Immunology) und Esaote Biomedica Deutschland GmbH ins Leben gerufen wurde. Dies geschah mit der Maßgabe, dem klinisch interessierten Rheumatologen ein „Forum für Fortbildung und Diskussion“ zu bieten und durch praxisnahe wissenschaftliche Studien den „diagnostischen Stellenwert der Bildgebung“ in der modernen Rheumatologie zu festigen [12].

Unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Herbert Kellner (München) – verantwortlich für die Entwicklung und Ausrichtung von Fortbildungskursen –, Frau Prof. Dr. Marina Backhaus (Berlin) – Leiterin der Ultraschall-Studien und Herrn Prof. Dr. Benedikt Ostendorf (Düsseldorf) – Leiter der Niederfeld-MRT-Studien wurden in Kooperation mit den unterstützenden Partnern das Konsortium „REMISSION^{PLUS}“ etabliert.

Um den Einsatz der Niederfeld-MRT-Technologie zu fördern und diese Methode praxisnah auch anwenden zu können, wurden bundesweit 12 MRT-Zentren benannt und mit den entsprechenden bildgebenden Gerätschaften (Niederfeld-MRT C-Scan, Fa. Esaote Biomedica Deutschland GmbH) ausgestattet.



► **Abb. 1** Niederfeld-MRT 0.2 Tesla Extremity Unit (Esoate, C-Scan, Esaote Biomedica Deutschland GmbH). **a** Lagerung eines Patienten für eine MRT-Untersuchung der Hand; **b** Lagerung einer Patientin für die MRT-Untersuchung des Fußes.

Die Vorteile der Niederfeld-MRT-Technologie sind vielfältig. Die Tomografen sind halb- bzw. offen und deutlich kleiner als die Standard-MR Tomografen, weshalb sie sich leichter in Klinik und Praxis räumlich integrieren lassen. Sie verfügen heutzutage über eine hohe Bildqualität und sind daher auch für rheumatologische Fragestellungen geeignet, die bislang den Hochfeld-MRT-Systemen vorbehalten waren [13]. Durch das offene Design können claustrophobe Personen problemlos untersucht werden, denn bei den gelenkorientierten Verfahren ist der Patient während der Untersuchung außerhalb des Magneten und nur die zu untersuchende Extremität wird im Gerät positioniert (Isozentrum). Dieser Lagerungskomfort und die bessere Akzeptanz durch den Patienten selbst erlauben wiederholte Nachuntersuchungen zur Therapiekontrolle, wie durch die Initiative REMISSION^{PLUS} vorgeschlagen, wobei dies mit deutlich verkürzten MRT-Protokollen und damit erhöhtem Komfort für die Patienten gelingt [14, 15].

Vor bzw. zu Beginn der Initiative wurden Trainingskurse zu US und MRT an den am Projekt REMISSION^{PLUS} beteiligten Kliniken bzw. Praxen („Centers of Excellence“) durchgeführt. Ferner wurden Dokumentationsbögen und Scores entwickelt (US 7, SOLAR-Score, Niederfeld-MRT Score, RAMRIS 5), um US- und MRT-Befunde semiquantitativ und standardisiert zu erfassen. Dadurch wurden die Grundlagen geschaffen, Bildgebungsdaten für wissenschaftliche Zwecke zu erfassen und hinsichtlich bestimmter Fragestellungen auszuwerten [12, 16–18].

8 von 12 Zentren haben sich an der Niederfeld-MRT-Studie beteiligt, bei der zu festgelegten Messzeitpunkten MRT-Hand-Untersuchungen bei RA-Patienten vor und unter Therapie durchgeführt wurden.

Ziel dieser Niederfeld-MRT-Studie war es, zu prüfen, ob MRT-Befunde von Hand, ggf. Fuß mit der Klinik (z. B. DAS 28) und dem Labor (z. B. CRP) korrelieren und ob intensivierte Therapie die RA Gelenkentzündung bzw. –destruktion zu beeinflussen bzw. sogar zu hemmen vermag. Zudem sollte geprüft werden, ob – trotz klinischer Remission – sich weiterhin MR-morphologisch noch Entzündungszeichen darstellen lassen („subklinische Arthritis“) bzw. ein radiologischer Progress trotz klinischer Remission zu erfassen ist („silent progression“).

Mit dieser zusammenfassenden Darstellung werden komprimiert nun erstmals – unter dem Leitsatz „Rückblick, Einblick und Ausblick“ – alle Niederfeld-MRT Daten, die im Zeitraum von 2006 bis max. 2010 im Rahmen der Initiative REMISSION^{PLUS} an den beteiligten MRT-Zentren erfasst worden sind, vorgestellt und hinsichtlich definierter Fragestellungen analysiert und diskutiert.

Rückblick

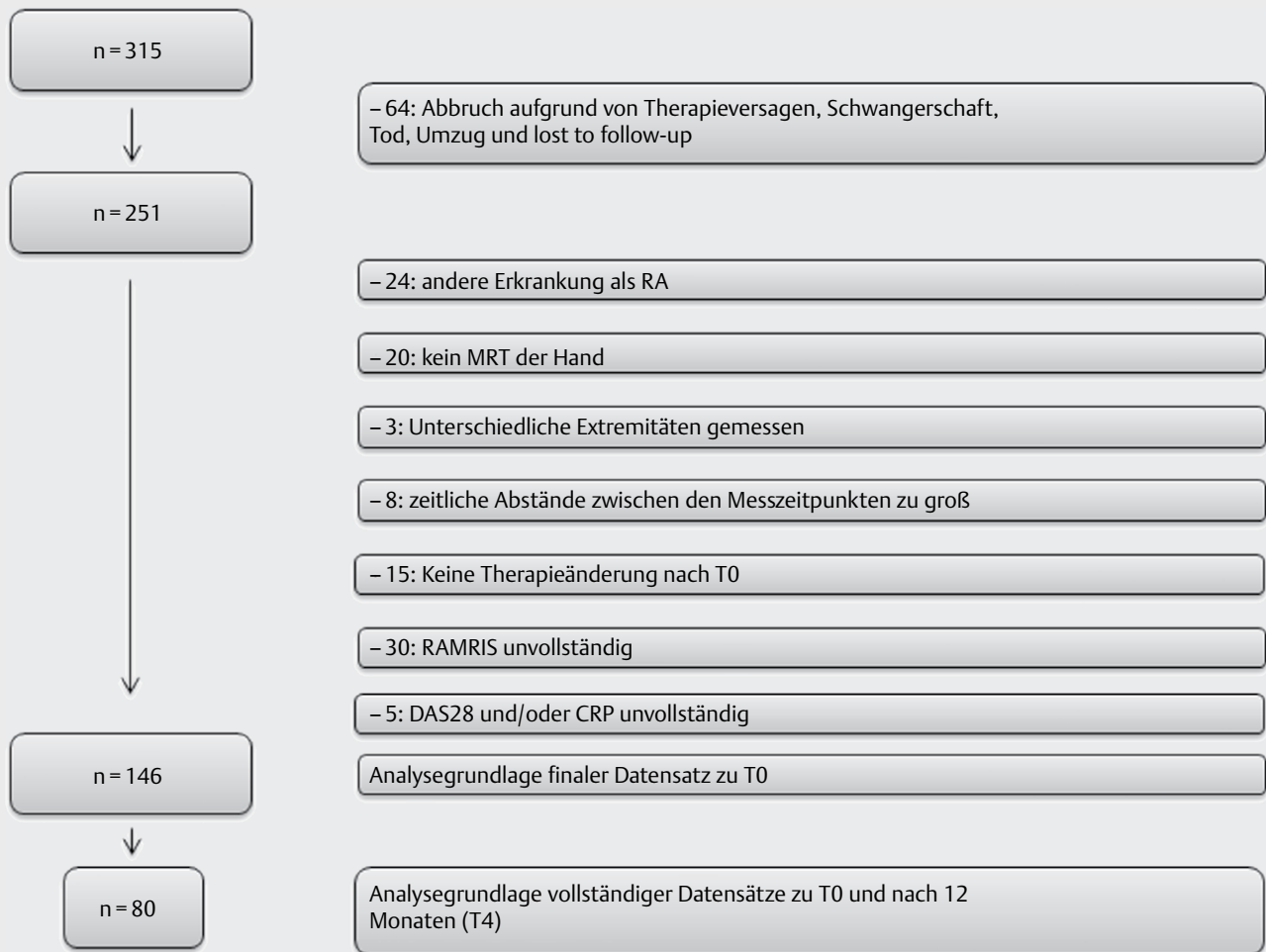
Von 2006–2011 wurden 10 MRT-Befundungskurse und von 2008–2009 sieben MRT-US-Kombinationskurse durchgeführt, welche beide inhaltlich die Interpretation und das Scoring von US- und MRT-Befunden zum Gegenstand hatten. Insgesamt wurden hier mehr als 300 Rheumatologen geschult. Diese Fortbildung diente als Grundlage für die Teilnahme und Durchführung der MRT-Studie. Von 2008 bis 2013 wurden ferner 5 weitere Intensivseminare für Bildgebung mit MRT-Workshops durchgeführt. Hier wurden ca. 400 Rheumatologen über MRT fortgebildet. Als Schulungs- und Fortbildungsmaterialien wurden ein MRT-Poster und ein Atlas mit Bild- und Scoring-Beispielen für die Niederfeld-MRT entwickelt und eingesetzt.

Alle bildgebende Verfahren eingeschlossen, wurden insgesamt in den vergangenen 10 Jahren im Rahmen der Initiative REMISSION^{PLUS} mehr als 200 Fortbildungsveranstaltungen mit über 3 000 Teilnehmern deutschlandweit durchgeführt. Aus 5 großen klinischen Studien (Niederfeld-MRT-Studie, US7, IMPERA, SOLAR, MUSE [17–19]) mit mehr als 3 000 dokumentierten Patienten (insbesondere US) und unter Beteiligung von weit über 100 Studienzentren (insbesondere US) wurden bis heute über 50 wissenschaftliche Kongressbeiträge und Vollpublikationen veröffentlicht.

Einblick (Material und Methoden)

8 Niederfeld-MRT-Zentren („Center of Excellence“) beteiligten sich aktiv an der Niederfeld-MRT Studie (Bad Aibling: Praxis Dr. E. Edelmann; Halle: Universitätsklinik Halle a. d. Saale, Rheumatologie: Prof. Dr. G. Keyßer; Berlin: Immanuel Klinik Berlin-Buch, Prof. Dr. A. Krause; Heidelberg: Universitätsklinikum Heidelberg, Rheumatologie: Prof. Dr. H.-M. Lorenz und Rheumatologische Schwerpunktpraxis

Initial eingeschlossene Patienten (über alle Zentren)



► **Abb. 2** Darstellung und Verlauf der primär eingeschlossen und final ausgewerteten RA-Patienten der REMISSION^{PLUS} Kohorte.

Heidelberg: Dr. I. Gao; Göttingen: (Universitätsmedizin Göttingen, Rheumatologie, Frau Prof. Dr. S. Blaschke; Bad Nauheim: Kerckhoff Klinik, Prof. Dr. U. Müller-Ladner und Düsseldorf: Universitätsklinikum Düsseldorf, Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum: Prof. Dr. M. Schneider).

Studiendesign: Alle RA-Patienten, welche die ACR-Klassifikationskriterien von 1987 erfüllten und bei denen eine bzw. eine neue DMARD-Therapie initiiert werden sollte (Ersteinstellung oder Therapiewechsel) bzw. eine Neueinstellung auf ein Biologikum geplant war und keine Kontraindikationen zur Durchführung eines MRT mit Kontrastmittel vorlagen (z. B. höhergradige Nierenfunktionsstörungen, Schwangerschaft oder Stillzeit, Metalle im Körper usw.) konnten in die prospektive Kohorten MRT-Studie eingeschlossen werden. Geplant waren Niederfeld-MRT Untersuchungen der klinisch dominanten Hand und wenn möglich des klinisch dominanten Fußes (► **Abb. 1a, b**). Hierzu wurden dedizierte Niederfeld-MRT Spulen genutzt. Die MRT-Untersuchungen waren zu Beginn und zu den Monaten 3, 6, 9 und 12 geplant. Eine strikte Vorgabe war nicht gestellt. Zu jeder Visite sollten klinische und Labor-Parameter (insbesondere DAS28 und CRP) erhoben werden. Soweit konventio-

nelle Röntgenuntersuchungen der Hände und Füße, die nicht älter als 6 Monate waren, vorlagen wurde auf dem Dokumentationsbogen zu Beginn (T0) erfasst und die Aufnahmen nach "erosiv" und "nicht-erosiv" unterteilt.

Vor Studienbeginn wurden alle Patienten gemäß der Deklaration von Helsinki mündlich und schriftlich aufgeklärt. Ein übergeordnetes Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine Düsseldorf lag vor (Nummer 3226).

Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring System (RAMRIS): Unter Leitung der OMERACT-Gruppe (Outcome MEasures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) der European League Against Rheumatism (EULAR) wurde bereits 2003 der RAMRIS-Score entwickelt und evaluiert. Mit diesem Score werden das Ausmaß und die Intensität der MRT-Parameter Synovialitis (SYN), Erosion (ERO) und Knochenmarködem (= bone marrow edema (BME)) bewertet. Dieser semiquantitative MRT-Score erlaubt eine vergleichbare Graduierung der MRT-Befunde (Hand) bei Patienten mit RA. Gescored werden an der Hand die metacarpophalangealen (MCP)-Gelenke 2–5, das Handgelenk mit allen Handwurzelknochen sowie dem radioulnaren-, dem ulnocarpalen- und dem radiocarpalen Übergang.

► **Tab. 1** Epidemiologische Daten der 146 eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn.

	n = 146
Männlich	107 (73 %)
Weiblich	39 (27 %)
Krankheitsdauer <6 Monate	37 (25 %)
Krankheitsdauer <24 Monate	82 (56 %)
Krankheitsdauer ≥24 Monate	64 (44 %)
Rheumafaktor positiv	79 (54 %)
CCP-AK positiv	81 (56 %) (1 missings)
Erosiv im konventionellen Röntgen der Hände	44 (34 %) pos. 85 (66 %) neg. (17 missings)
C-reaktives Protein (mg/l)	Ø 14,36 mg/l (min. 1; max. 105)
DAS28	Ø 4,82 (min. 2,1; max.7,8)
Therapienaiv (keine Basis- oder Biologika-Therapie zu Studienbeginn)	70 (48 %)

Eingeteilt werden die Synovialitis und das Knochenmarködem in Grade von 0–3, sowie die Erosionen von 0–10 [20]. Maximal kann ein Gesamt-RAMRIS-Score von 320 Punkten erreicht werden.

NF-MRT-Protokoll: Alle MRT-Untersuchungen wurden an den unterschiedlichen Zentren mit dem gleichen Niederfeld-MRT durchgeführt (0.2 Tesla Extremity Unit, C-Scan, Esaote Biomedica Deutschland GmbH). Das MRT-Protokoll der gesamten Hand (ggf. Fuß) lautete wie folgt: Koronare STIR-Sequenz (STIR = short tau inversion recovery), koronare 3-dimensionale T1-gewichtete Gradientenecho-Sequenz vor und nach intravenöser Injektion des Kontrastmittels (Gd-DTPA (Dotarem®, Guerbet GmbH, Germany)), das ergänzende Untersuchungsprotokoll des Fußes: Koronare STIR-Sequenz, koronare 3-dimensionale T1-gewichtete Sequenz vor und nach intravenöser Injektion vom Kontrastmittel (s. o.). Die 3-dimensionale T1-gewichtete Gradientenecho-Sequenz von Hand und Fuß wurden zusätzlich sagittal und axial rekonstruiert.

Die Auswertung bzw. Befundung der MRT-Bilder erfolgte am Zentrum selbst durch MRT-geschulten Rheumatologen. Die ausgefüllten MRT-Bögen (kein Name, aber Identifikationsnummer (pseudonymisiert)) wurden in eine zentrale Datenbank am Standort Düsseldorf eingegeben.

Statistik/Methodik: Eine Plausibilitätskontrolle der Datenbank nach Studienschluss erfolgte durch R.B. und S.K. Die statistische Analyse wurde mit der Software SAS Version 9.3 durchgeführt (SAS Corporation, Cary, North Carolina). Errechnet wurden Anteile, Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Fragestellungen und Zielsetzung

Die Niederfeld-MRT-Studie wurde im Rahmen der Initiative REMISSION^{PLUS} initiiert, um den Stellenwert dieses neuen bildgebenden Verfahrens als Instrument der Verlaufsbeurteilung bzw. des Therapiemonitoring bei RA an einem breiten Patientenkollektiv in einer prospektiven Kohorten-Studie – also aus der täglichen Praxis (real-life-Studie = prospektive Kohortenstudie) – zu evaluieren.

In diesem Zusammenhang sollte geprüft werden, ob die Niederfeld-MRT ein taugliches bildgebendes Verfahren für die Praxis

darstellt und ein semiquantitatives Scoringverfahren wie der RAMRIS umsetzbar ist.

Mit der Auswertung der RAMRIS-Daten sollte geprüft werden, ob es ein Änderungsverhalten der MRT – vor und nach Therapie – gibt und Assoziationen von MRT-Befund mit der klinischen (DAS28) und der laborserologischen Krankheitsaktivität (BSG, CRP) zu finden sind.

In diesem Kontext stellte sich die Frage, inwiefern Patienten, die das Therapieziel „klinische und radiologische Remission“ erreichen und sich von jenen Patienten unterscheiden, die entweder nur radiologisch bzw. nur laborserologisch und/oder über den DAS28 ein Therapieansprechen zeigen. Zum anderen sollte versucht werden, mögliche „MRT-Prognoseparameter“ zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für z. B. einen radiologisch-progressiven Krankheitsverlauf vorhersagen können, mit der dadurch entstehenden Möglichkeit, einen auf wenige Gelenke reduzierten RAMRIS-Score entwickeln zu können.

Ergebnisse Demografische Daten

Insgesamt wurden im Studienzeitraum (von 2006 bis April 2010) 315 Patienten in die REMISSION^{PLUS}-Niederfeld-MRT-Studie eingeschlossen. Hiervon schieden nach der ersten Visite (Screening, T0-Viste) 64 Patienten wegen Therapieebenenwirkungen, Schwangerschaft, Tod, Umzug u.ä. aus. 105 weitere Patienten konnten nicht in die endgültige Auswertung aufgenommen werden, da die zur Auswertung vorgelegenen Datensätze (Dokumentationsbögen) unvollständig oder fehlerhaft waren (► **Abb. 2**) oder der Abstand der Messzeitpunkte um mehr als 4 Wochen überschritten wurde.

146 Patienten standen mit vollständigen Datensätzen und mindestens 2 MRT-Messzeitpunkten für die abschließende Analyse zur Verfügung. 73 % dieser Patienten waren männlich, bei 54 % konnten Rheumafaktoren und bei 56 % CCP-Antikörper nachgewiesen werden. Das durchschnittliche Alter betrug bei Studieneinschluss 59 Jahre (min. 27–max. 82 Jahre), die durchschnittliche Krankheitsdauer 63 Monate (= 5,3 Jahre; min. 2 Monate–max. 44 Jahre), wobei bei 25 % der Fälle eine Krankheitsdauer <6, bei 56 % aller Patienten <24 Monate und bei 44 % eine Krankheitsdauer von ≥24 Monaten vor-

lag. Der DAS28 betrug im Mittel bei Studienbeginn 4,9 (min. 2,2–max. 7,8), 48 % der Patienten waren therapienaiv, hatten also weder eine Basis- noch eine Biologika-Therapie erhalten (► **Tab. 1**).

► **Tab. 2** Gesamt-RAMRIS und RAMRIS-Subscores zu T0 (n = 146).

	Mittelwert	Standardabweichung	MIN	MAX
Gesamt RAMRIS	13,76	12,06	0	57
SYN-Subscore	4,73	3,19	0	12
ERO-Subscore	6,41	7,24	0	38
BME-Subscore	2,62	3,76	0	16

► **Tab. 3** Epidemiologische Daten der 80 eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn.

	N
Männlich	24 (30%)
Weiblich	56 (70%)
Krankheitsdauer <6 Monate	15 (19%)
Krankheitsdauer <24 Monate	42 (53%)
Krankheitsdauer ≥24 Monate	38 (47%)
Rheumafaktor pos.	47 (59%)
CCP-AK positiv	49 (62%)
Erosiv im konventionellen Röntgen der Hände	23 (32%) (missings n=9)

MRT-Basisdaten (n = 146)

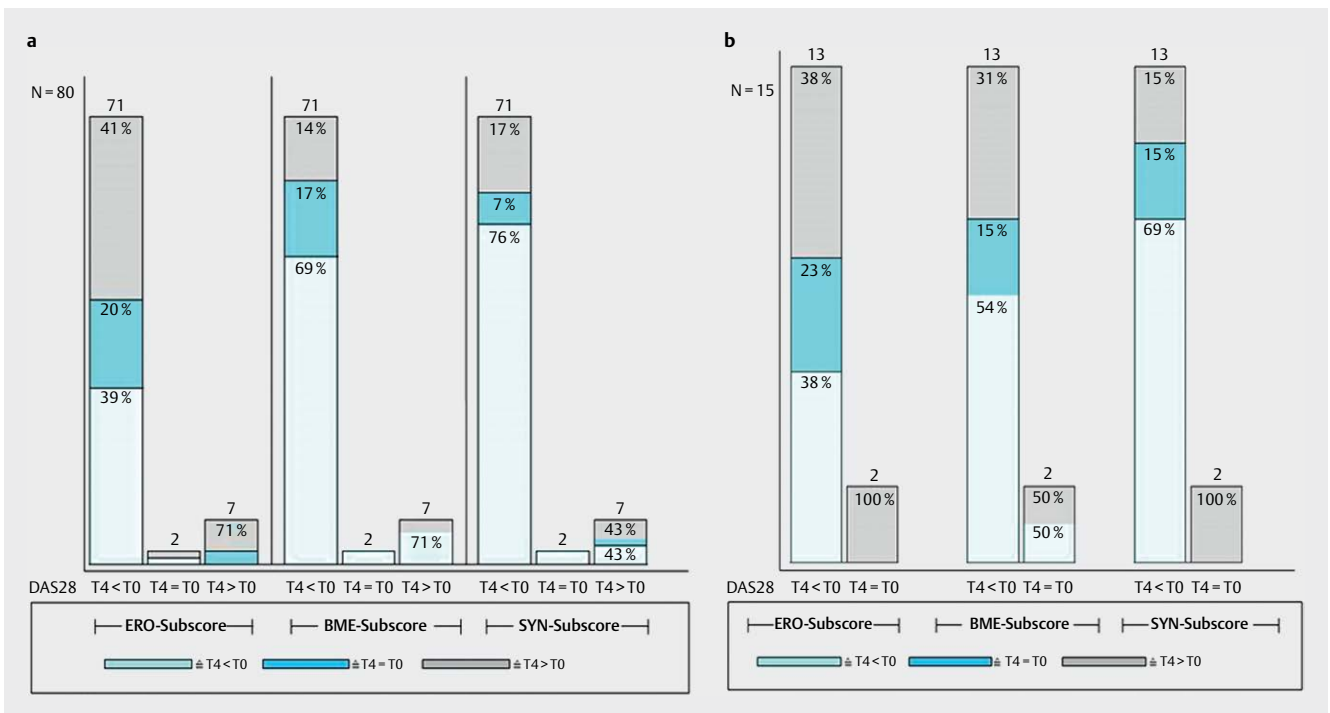
Zu T0 (Screening bzw. Studieneinschluss) wurden protokollgemäß Niederfeld-MRT Untersuchungen von Hand/Fuß durchgeführt. Zu Studienbeginn wurde bei einem mittleren DAS28 von 4,9 ein durchschnittlicher Gesamt-RAMRIS von 13,8 gemessen (min. 0–max. 57). An ca. 5 (4,7) Gelenkregionen an der Hand wurden synovialitische Veränderungen festgestellt (SYN-Subscore). In ca. 6 (6,4) Gelenkregionen des RAMRIS konnten MR-morphologisch Erosionen nachgewiesen werden (ERO-Subscore) wobei durchschnittlich pro Patient im Niederfeld-MRT ca. 3 (2,6) Regionen mit Knochenmarködemen (BME-Subscore) an Finger- bzw. Handgelenkregionen detektiert wurden. Die MCP-Gelenke II, III und V waren hier am häufigsten betroffen (► **Tab. 2**).

Die konventionellen Röntgenbilder der Hände zeigten zu T0 bereits bei 34% (n=44) der Patienten Erosionen (positiver Nachweis mindestens einer Erosion an der Hand), 66% (n=85; 17) zeigten hier keine erosiven Veränderungen. Patienten ohne erosive Veränderungen waren durchschnittlich 58,9 Jahre, Patienten mit erosiven Veränderungen 61,2 Jahre (p=0,92). Bei 80 dieser 85 Patienten (94%) konnten im MRT Erosionen nachgewiesen werden (ERO-Subscore ≥ 1).

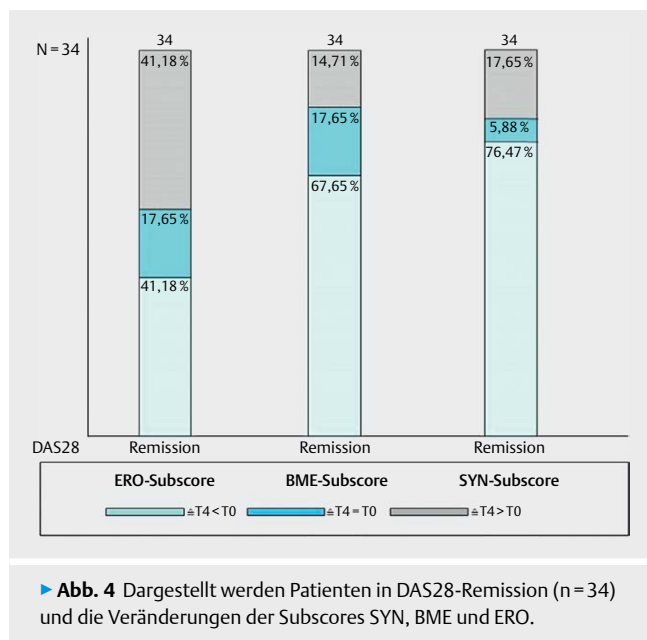
Klinische Response und radiologische Progression (n = 80)

Demografische Daten

Im Mittelpunkt dieser Auswertung stand der Vergleich des klinischen Therapieansprechens mit den seriellen Niederfeld-MRT-Untersuchungen der Hand. Es wurden 80 Patienten, bei denen vollständige Datensätze und MRT-Untersuchungen zum Zeitpunkt 0 (T0) und 12 Monate (T4) vorlagen, ausgewertet (► **Tab. 3**).



► **Abb. 3** Dargestellte Veränderungen im DAS28 (Säulen) und in den ERO-, BME- und SYN-Subscores (T4). **a** bei allen Patienten (n = 80) **b** bei allen Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer (≤ 6 Monate; n = 15).



Klinische Daten im Verlauf

Insgesamt verbesserte sich der DAS28 bei 71 der 80 Patienten (jeweils links Säule ► **Abb. 3a/b, 4**) im oben genannten Zeitraum. 2 Patienten zeigten einen konstanten DAS28 (mittlere Säulen) und 7 Patienten verschlechterten sich in der DAS-Bewertung (rechte Säulen). 45 Patienten erreichten low-disease activity (DAS28 < 3,2) und 34 Patienten erreichen Remission nach EULAR-response Kriterien (DAS28 ≤ 2,6). 66% dieser 71 Patienten (DAS28 T4 < T0) hatten nach 12 Monaten (T4) einen niedrigeren CRP-Wert als zu T0, 17% einen unveränderten Verlauf und 17% ein höheren CRP-Wert als zu T0. Vergleichbare Werte finden sich bei der BSG.

Niederfeld-MRT-Daten im Verlauf

Betrachtet man die RAMRIS-Scores der 71 Patienten, welche sich im DAS28 verbesserten (klinische Response, \triangle jeweils linke Säulen ► **Abb. 3**), so zeigten sich im MRT bei 39% der Patienten nach 12 Monaten (T4) weniger Erosionen (ERO-Subscore) als bei Einschluss, 20% wiesen eine gleichbleibende Erosionslast auf und 41% der Patienten wiesen nach 12 Monaten mehr Erosionen auf als zu Studienbeginn. Betrachtet man das Knochenmarködem (BME-Subscore) so verbesserten sich 69%, 17% hatten nach 12 Monaten einen gleichbleibenden BME-Subscore, in 14% der Fälle ließen sich mehr Knochenmarködeme als zu Beginn (T0) nachweisen. Vergleichbare Werte finden sich für den SYN-Subscore (► **Abb. 3a**). Vergleichbare Werte zeigen sich, wenn man nur die 15 Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≤ 6 Monaten betrachtet. 38% der Patienten entwickeln trotz Verbesserung im DAS28 nach 12 Monaten mehr Erosionen als zu T0 (► **Abb. 3b**).

EULAR-Response und „silent progression“

Zur Frage der weiteren radiologischen Progression trotz DAS28-Remission wurden die MRT-Datensätze von 34 Patienten untersucht, die sich nach den EULAR-Kriterien in klinischer Remission (2) zu T4 befanden (n = 34).

Betrachtet man die RAMRIS-Subscores dieser 34 Patienten, so zeigten sich bei 41% nach 12 Monaten MR-morphologisch mehr Erosionen als zu Beginn der Studie („silent progression“). 18% der Patienten hatten eine konstante Erosionslast, und bei 41% konnten nach 12 Monaten weniger Erosionen nachgewiesen werden als zu Beginn. Die Subscores für BME und SYN waren bei 15% (BME) bzw. 18% (SYN) der Patienten nach 12 Monaten – trotz klinischer Remission – schlechter als zu T0 (► **Abb. 4**).

RAMRIS-5 (n = 94)

Der traditionelle RAMRIS umfasst 23 Gelenkregionen, wobei die Auswertung des Scores durch die Komplexität sehr zeitaufwändig ist. Aus diesem Grund wurde aus der REMISSION^{PLUS} Kohorte die Wertigkeit eines auf nur noch 5 Gelenke reduzierten RAMRIS-5-Scores evaluiert. Hierbei wurden die Metacarpophalangeal-Gelenke 2–5 dem RAMRIS entsprechend für Erosionen, Knochenmarködeme und Synovialitis gescored. Das Handgelenk selbst floss nur mit dem Parameter Synovialitis als ein zusammengefasstes Gelenk in die Auswertung ein.

Zwischen RAMRIS-5 und dem traditionellen RAMRIS ließen sich für alle Patienten (n = 94) eine hohe Übereinstimmung (r = 0,9, p < 0,05) zu Studienbeginn und nach 12 Monaten (r = 0,8, p < 0,05) nachweisen [21].

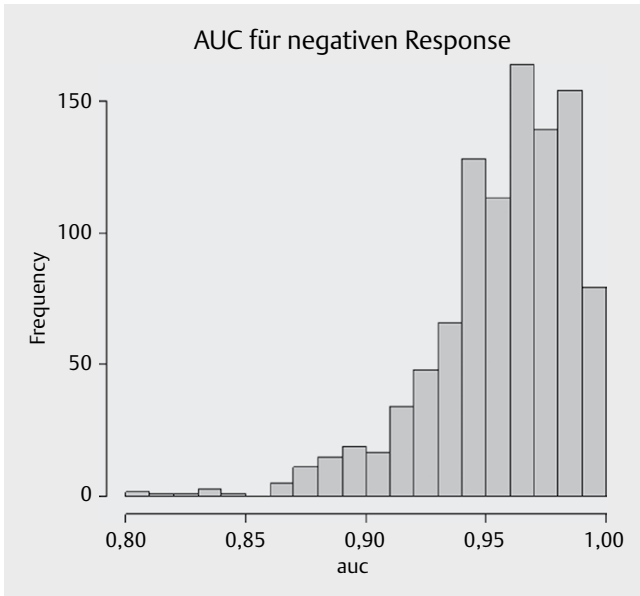
Fuß-MRT (n = 39)

Zur Frage welche Gelenke am Fuß bei der RA am häufigsten betroffen sind ("MRI-pattern"), wurden alle auswertbaren Fuß-MRTs der Gesamtkohorte analysiert. Am häufigsten konnten am MTP5 entzündliche Veränderungen nachgewiesen werden (SYN, BME und/oder ERO). Hier wurden bei 18% (51 von 292 untersuchten Gelenken) aller untersuchten Gelenke MR-morphologische Zeichen einer Arthritis, gefolgt von entsprechenden Veränderungen am MTP1 (17%; 49/292), gefunden. Beim SYN-Subscore war das MTP4 Gelenk (19%) gefolgt vom MTP3 (17%) und MTP5 (16%) am häufigsten betroffen. Ähnliche Werte ließen sich beim BME-Subscore nachweisen: MTP3 12%, MTP4 und MTP5 jeweils 11% mit Nachweis eines Knochenmarködems. Erosionen (ERO-Subscore) ließen sich am häufigsten am MTP1 (25%) gefolgt vom MTP5 (24%) nachweisen. Die Fußwurzelknochen waren deutlich seltener betroffen. Insgesamt waren 71% aller untersuchten Gelenke MR-morphologisch entzündlich verändert (wiesen also einen positiven SYN-, BME oder ERO-Subscore auf) [22].

Kombinierter MRT-Hand- und Fuß-Score (n = 26)

Die Auswertung der untersuchten Patienten, welche ein Hand- und Fuß MRT erhielten, CCP-AK positiv waren und Methotrexat (MTX) erhielten, zeigte, dass Änderungen eines kombinierten MRT-Scores (Δ HaF-score) signifikant mit Änderungen des DAS28 (Δ DAS28) nach 6 Monaten korrelierten (r = 0,820, 95%-CI 0,633–0,916). Darüber hinaus waren die Korrelationen zu Änderungen des DAS28 signifikant besser als solche zum traditionellen RAMRIS (0,5, 0,14–0,74, p = 0,036).

11 der 26 untersuchten Patienten erreichten nach 6 Monaten gutes oder moderates Therapieansprechen nach EULAR-Kriterien. Bei diesen Patienten verbesserte sich der SYN-Subscore deutlich (Hand -2,5; Handgelenk -2,5; Fuß -3,5). Der BME-Subscore verbesserte sich am Fuß stärker als an der Hand und dem Handgelenk (Hand



► **Abb. 5** Area under the curve (AUC) nach Bootstrap-Verfahren (5 000 simulierte Studien) für negative Response auf Biologika.

-0,8; Handgelenk 0,5; Fuß -3,3), wobei die Erosionslast (ERO-Subscore) in Händen und Füßen eine Verschlechterung zeigte (Hand 0,7; Handgelenk 0,5; Fuß 0,5). Bei allen o.g. Patienten mit moderatem oder guten Therapieansprechen (n = 11) konnten MR-morphologisch weiterhin entzündliche Aktivitäten (SYN- oder BME- Subscore) am Fuß nachgewiesen werden. 5 Patienten entwickelten neue Erosionen, wobei 3 dieser Erosionen an den Füßen lokalisiert waren [23].

Prädiktions-Score (n = 29) für „Biologika-Non-Responder“

Zur Evaluation eines prädiktiven MRT-Scores wurden Datensätze von 29 Patienten, bei welchen zu Studienbeginn eine Biologika-Therapie begonnen wurde, ausgewertet. 5 dieser 29 Patienten erreichten nach einem Jahr bezüglich EULAR-Response Kriterien den Status „poor-responder“ (DAS28 > 3,2 und/oder Verbesserung des DAS28 von ≤ 0,6) und 24 hatten einen DAS Response (moderat oder gut) erreicht. Mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells welche das Alter, das Vorliegen von Rheumafaktoren, das Geschlecht und den RAMRIS-Gesamtscore zu Studienbeginn einschließt, wurde ein Prädiktionswert errechnet. Aufgrund der geringen Anzahl der auswertbaren Patienten wendeten wir ein „bootstrapping“ Verfahren an, bei welchen die Berechnung 5 000-mal simuliert wurde. Es zeigte sich, dass mit einer AUC von 89 % ein negativer Response mit einem MRT zu T0 (Studienbeginn) vorausgesagt werden konnte (► **Abb. 5**). Hohe Krankheitsaktivität (klinisch und MR-morphologisch (RAMRIS)) zu Beginn der Biologika-Therapie war hierbei ein protektiver Faktor gegen ein mögliches Nichtansprechen (non-response), wobei niedrige RAMRIS-Scores zu T0 für ein Nichtansprechen prädisponieren [24].

Diskussion ■ Ausblick

Die Entwicklung „from bench to bedside“ zeigt, dass viele innovative bildgebende Techniken nach eingehender wissenschaftlicher

und klinischer Prüfung ihre Berechtigung und Platz in der Rheumatologie gefunden haben. Die MRT – sei es in der Hochfeld- oder in der Niederfeldtechnik – ist zwar zeitlich noch aufwändig und mit höheren Kosten verbunden, aber aufgrund ihrer vielen Vorteile, d. h. der hohen Sensitivität und auch Spezifität, sowie der Möglichkeit der semiquantitativen Auswertung bzw. des Scorings, ist der Einsatz dieser Methode für den klinischen Alltag als auch für Studien sinnvoll und von Nutzen.

Die Niederfeld-MRT-Studie REMISSION^{PLUS} hat diese Überlegungen bestätigt und gezeigt, dass diese bildgebende Methode gleichwohl in den diagnostischen Algorithmus des Rheumatologen implementierbar ist, vorausgesetzt, entsprechende MRT-Fort- und Weiterbildungen sind vorgeschaltet. REMISSION^{PLUS} hat mit dem Einsatz der Niederfeld-MRT zur Diagnostik und Therapiekontrolle bei RA zu neuen und frühzeitigeren Einblicken in die Gelenkpathologie dieser Erkrankung geführt und eine Vielzahl von neuen Erkenntnissen, aber auch neuen Fragen aufgebracht.

In der REMISSION^{PLUS} MRT-Studie wurden über 300 Patienten untersucht und 146 in die finale Auswertung aufgenommen, sodass erstmals Niederfeld-MRT Daten einer großen deutschen RA-Kohorte für entsprechende Fragestellungen und Auswertung zur Verfügung standen.

Als größte Limitation dieser Studie ist das Studiendesign (offene prospektive Kohorten-Studie) zu nennen, welches über den Studienverlauf ohne regelmäßiges Studienmonitoring, respektive anderen Kontrollmechanismen stattgefunden hat. Hierdurch bemäßen sich die Zeiträume der MRT-Verlaufskontrollen eher zentrumsspezifisch und nicht einheitlich. Die finalen MRT-Datensätze müssen daher als inkonsistent heterogen eingestuft werden. Aus diesen Gründen standen nicht alle Datensätze (n = 300), die eingeschlossen wurden, für die finale Auswertung zur Verfügung (n = 146). Ferner wurden die MRT-Untersuchungen von geschulten Rheumatologen befundet und gescored und nicht von Radiologen, auch gab es keine Interreader- oder Intrareader-Analysen an den jeweiligen Zentren. Das einzige Zentrum, welches MRT-Befunde an Hand und Füßen erhoben hat und dies mit Doppelbefundung in Einklang der ortsansässigen Radiologen war der Standort Düsseldorf.

Betrachtet man die MRT-Basisdaten (n = 146) so konnten bei 34 % der Patienten bereits konventionell-radiologisch mindestens eine Erosion erkannt werden. Im Vergleich hierzu ließ sich ein durchschnittlicher RAMRIS von 14 nachweisen, was bedeutet, dass durchschnittlich ca. 14 Gelenkregionen eine Synovialitis, ein Knochenmarködem oder eine Erosion aufwiesen. Zu Studienbeginn waren somit MR-morphologisch bereits im Mittel ca. 6 Erosionen zu finden. Bei 94 % (80 von 85) aller Patienten, welche im konventionellen Röntgenbild keine Erosionen aufwiesen, konnte ein positiver ERO-Subscore im MRT und somit mindestens eine Erosion nachgewiesen werden. Die vorliegenden Daten unterstreichen damit die hohe Sensitivität der MRT auch und gerade im Hinblick auf erosive Veränderungen. Insbesondere bei diesen, konventionell-radiologisch (noch) nicht erosiven Patienten, bietet die MRT einen deutlichen Mehrwert für die individuelle Therapiestratifizierung.

Betrachtet man die REMISSION^{PLUS} Kohorte zu T0 und nach 12 Monaten (n = 80), so zeigte sich bei 71 der 80 Patienten (89 %) zwar eine Verbesserung des DAS28. In den korrespondierenden Niederfeld-MRT-Untersuchungen wiesen aber 41 % dieser 71 Patienten mehr Erosionen als zu T0 auf. 14 % hatten trotz eines verbesserten

DAS28 mehr BME, 17 % mehr Synovialitiden. Vergleichbare Werte ließen sich ebenfalls in der Kohorte mit sehr kurzer Krankheitsdauer (≤ 6 Monate) nachweisen. Auch hier waren trotz einer DAS28 Verbesserung 38 % aller Patienten MR-morphologisch progredient erosiv, 31 % wiesen mehr BME und 17 % mehr Synovialitiden auf.

Bereits Brown et al. konnten früher zeigen, dass selbst bei klinisch asymptomatischen Gelenken im MRT bei 96 % der Patienten MR-morphologisch eine Synovialitis und bei 46 % ein Knochenmarködem nachgewiesen werden konnte [25]. In der Folge zeigten die Autoren, dass diese, sogar klinisch asymptomatischen Gelenke bei Vorliegen eines positiven SYN-Subscores oder eines positiven Power-Doppler-Signals in der Gelenksonografie im betroffenen Gelenk ein signifikant erhöhtes Erosionsrisiko aufwiesen [26].

Nach den aktuellen Empfehlungen der EULAR [3] ist eine Verbesserung des DAS28 kein ausreichendes Therapieziel, sodass DAS28 Remission gefordert wird. In den vorliegenden Daten konnten wir zeigen, dass es auch in der Gruppe, welche nach 12 Monaten eine klinische Remission erreichten ($n = 34$), bei einem nicht unerheblichen Anteil (41 %) der Patienten zu einer MR-morphologischen Progredienz der Erosionslast kommt. Dieses Phänomen radiologischer Progression bei klinischer Remission darf als „silent progression“ bewertet werden und hat für die Therapiestratifizierung als auch Therapieeskalation eine immense Bedeutung. Therapie-Konzepte wie das „step-down tapering“ bei stabiler RA würden auf dem Boden von rein klinischen Remissionskriterien in Kenntnis dieser Bildgebungsdaten mutmaßlich nicht funktionieren. Weitere follow-up Studien mit sensitiver Bildgebung – sei es MRT und/oder US in der Kontrolle – sind hier gefordert.

Vergleichbare Ergebnisse konnten wir im Düsseldorf Hand/Fuß-MRT-Protokoll bzw. -Score zeigen. Bei allen RA-Patienten, die zumindest ein moderates Ansprechen nach EULAR-Kriterien aufwiesen, konnten MR-morphologisch weiterhin entzündliche Aktivitäten (Synovialitis oder Knochenmarködem/Osteitis) im Fuß-MRT (11 von 11) nachgewiesen werden. Mit dem Düsseldorf Hand/Fuß-MRT-Score gelang somit die Identifikation von Patienten mit subklinischer Aktivität besser als mit dem klassischen RAMRIS der Hand oder des DAS28 allein. Die Daten unterstreichen, dass klinische Response kein ausreichendes Therapieziel ist, da bei allen Patienten weiterhin entzündliche Aktivität nachgewiesen werden konnte und dass der DAS28 ohne Einschluss der Bewertung der Füße, nicht das alleinige Instrument der Verlaufskontrolle sein kann [23].

Darüber hinaus konnte die Initiative REMISSION^{PLUS} durch standardisierte Dokumentationsbögen national und aufgrund der Einmaligkeit der Untersuchungen und des untersuchten Patientenkollektivs international zur Festigung der Sonografie – und MRT – Diagnostik in der Rheumatologie beitragen. Durch die Beschreibung eines vereinfachten MRT-Scores (RAMRIS-5) konnte ein neues und vereinfachtes Tool evaluiert werden. Die deutliche Zeitersparnis und die gute Vergleichbarkeit mit dem klassischen RAMRIS können dazu beitragen, dass vermehrt standardisiert und somit vergleichbare Untersuchungsbefunde erhoben werden können [21].

Mit dem Düsseldorf „MRT-Prädiktions-Score“ gelang es erstmals, mit nur einem MRT zu T0 mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp 90 % ein negatives Therapieansprechen vor Beginn einer Anti-TNF-Therapie vorauszusagen. Eingeflossen in diesen logarithmischen Score sind neben dem Geschlecht das Alter, der Nachweis von Rheumafaktoren bzw. CCP-AK („Seropositivität“) und der RAM-

RIS-Score zu T0. Insgesamt zeigte sich, dass niedrige RAMRIS-Werte, also wenig MR-morphologisch detektierbare Inflammation/Erosion, mit einem schlechten Therapieansprechen und somit einem höheren Risiko für Therapieversagen einhergeht. In der Literatur sind zahlreiche Faktoren beschrieben, welche negatives Therapieansprechen wahrscheinlicher machen. Hierzu zählen Seropositivität, höheres Alter, bereits eingeschränkter Funktionsstatus sowie die begleitende Prednisolon-Dosis [27]. Niedrigere RAMRIS-Scores sind bisher nicht als ein prädiktiver Faktor für ein schlechtes Therapieansprechen beschrieben. Hingegen konnten Gandjbakhch et al. zeigen, dass persistierende MR-morphologisch erkennbare Synovialitis selbst bei niedriger Krankheitsaktivität radiologisch Progression wahrscheinlicher macht [28].

Die Initiative REMISSION^{PLUS} hat gezeigt, dass nach Schulung von Durchführung und Befundung, die Niederfeld-MRT ein geeignetes Tool in der Therapiekontrolle der RA darstellt. Die Auswertung der MRT-Daten zeigte, dass die Befunde häufig signifikant mit der Klinik und dem Labor korrelieren und somit den Krankheitsstatus gut reflektieren können. Dennoch zeigten viele Patienten, die sich in klinischer Remission befanden, MR-morphologisch noch Aktivitätszeichen. Studien bzw. Folgeuntersuchungen sind hierzu gefragt, um zu entscheiden, wie mit solchen MRT-Ergebnissen im klinischen Alltag umzugehen ist. Des Weiteren sind Anpassungen und Modifikationen beim Einsatz der MRT-Diagnostik sowie die Implementierung in den klinischen Alltag bzw. in den diagnostischen Algorithmus notwendig und zu prüfen. Dazu gehören einfachere Untersuchungsprotokolle und reduzierte Scoring-Methoden, wie von uns vorgestellt. Mit dem RAMRIS-5 konnte durch REMISSION^{PLUS} ein reduzierter MRT-Score etabliert werden, der ähnlich bzw. in Anlehnung an den US7-Score bei der Sonografie folgerichtig prospektiv in einer größeren Kohorte geprüft werden müsste. Dass nicht nur Therapiekontrolle mit der Niederfeld-MRT gelingt, sondern auch eine Prognoseabschätzung, das konnte die Entwicklung bzw. Analyse eines Prädiktionscores zeigen, der ein Nichtansprechen auf eine Biologika-Therapie vorhersagen kann. Dieser Informationsvorsprung könnte einen relevanten Beitrag zur „personalisierten Medizin“ leisten.

Zusammenfassend hat REMISSION^{PLUS} erstmals die Möglichkeit geschaffen, die Methode „Niederfeld-MRT“ praxisnah kennenzulernen, dies nach eingehender selbständiger Bewertung und Studienerfahrung. Da viele Praxen und Kliniken bisher nur beschränkten Zugang zu dieser bildgebenden Technik hatten, konnte hier ein entscheidender Beitrag zur Fort- und Weiterbildung von moderner bildgebender Diagnostik in der Rheumatologie für viele praktizierende Rheumatologen in Deutschland geleistet werden.

Interessenkonflikt

PS erhielt Referenten und Beratungshonorare der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG;

EE erhielt Referenten- und Beraterhonorare von den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und Esaote Biomedica Deutschland GmbH

UML erhielt Referenten und Beratungshonorare der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

BO erhielt Referenten- und Beraterhonorare von den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und Esaote Biomedica Deutschland GmbH

HK erhielt Referenten und Beratungshonorare der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

WAS erhielt Referenten und Beratungshonorare der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

SK, RB, AH, CS, FM, SB, GI, GJ, KG, LHM, HGP, HSK, MW, und MS geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG finanzierte die zitierten Studien und unterstützte logistisch bei der Durchführung der Datenerfassung.

AbbVie unterstützte Prüfertreffen, Fortbildungen und Expertentreffen der Initiative REMISSION^{PLUS} finanziell und stimmte der Publikation der Ergebnisse zu.

Studendesign, Datenanalysen und Manuskripterstellung lagen ausschließlich in der Hand der Studienleiter und Autoren.

Literatur

- [1] Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1999–2002
- [2] Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 573–586
- [3] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–637
- [4] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588
- [5] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324
- [6] Bejarano V, Hensor E, Green M et al. Relationship between early bone mineral density changes and long-term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 66–70
- [7] Baker JF, Ostergaard M, Emery P et al. Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: Secondary analysis from a large clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1968–1974
- [8] Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A et al. Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2159–2162
- [9] Schmidt WA, Schicke B, Ostendorf B et al. Low-field MRI versus ultrasound: Which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 91–96
- [10] McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 222
- [11] Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg BJ et al. Impact of a magnetic resonance imaging-guided treat-to-target strategy on disease activity and progression in patients with rheumatoid arthritis (the IMAGINE-RA trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 178
- [12] Ostendorf B, Scherer A, Kellner H et al. Project REMISSION(PLUS): Clinical and radiological remission: New treatment goals in the management of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2008; 67: 707–710, 712–715
- [13] Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S et al. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: Comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1280–1287
- [14] Duer-Jensen A, Vestergaard A, Døhn UM et al. Detection of rheumatoid arthritis bone erosions by two different dedicated extremity MRI units and conventional radiography. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 998–1003
- [15] Ostendorf B, Edelmann E, Kellner H et al. Low-field magnetic resonance imaging for rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2010; 69: 79–86
- [16] Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1194–1201
- [17] Backhaus TM, Ohrndorf S, Kellner H et al. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1163–1169
- [18] Hartung W, Kellner H, Strunk J et al. Development and evaluation of a novel ultrasound score for large joints in rheumatoid arthritis: one year of experience in daily clinical practice. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 675–682
- [19] Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H et al. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: Results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1238–1243
- [20] Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30: 1385–1386
- [21] Schleich C, Buchbender C, Sewerin P et al. Evaluation of a simplified version of the Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) comprising 5 joints (RAMRIS5). *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 209–215
- [22] Buchbender C, Scherer A, Miese F et al. Patterns of magnetic resonance imaging of the foot in rheumatoid arthritis: Which joints are most frequently involved? *Rheumatol Int* 2013; 33: 1731–1736
- [23] Sewerin P, Buchbender C, Vordenbäumen S et al. Advantages of a combined rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score (RAMRIS) for hand and feet: Does the RAMRIS of the hand alone underestimate disease activity and progression? *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 104
- [24] Sewerin P, Brinks R, Schleich C et al. FRI0028 Gazing into the Crystal Ball? Prospective MRI Score to Predict Negative Euler-Response in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Before Therapy-Escalation to a Biological Therapy. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl 2): 428
- [25] Brown AK, Quinn MA, Karim Z et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: Evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3761–3773
- [26] Brown AK, Conaghan PG, Karim Z et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2958–2967
- [27] Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 22–32
- [28] Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG et al. Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: Results from a followup MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. *J Rheumatol* 2014; 41: 398–406