

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke

**Analyse von Patienten mit rheumatoider Arthritis und hoher
radiographischer Progression**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Reto Thalmann
aus Winterthur ZH / Schweiz
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Rüdiger Müller

Mitberichterstatter: PD Dr. Dr. Robert Stahl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2021

Inhaltsverzeichnis

I	Verzeichnis der Tabellen	IV
II	Verzeichnis der Abbildungen	V
III	Abkürzungsverzeichnis	VI
1.	Einleitung	1
2.	Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit	4
2.1	Zielsetzung 1: Bestimmen der individuell höchsten radiographischen Progression («radiographische Spitzenprogression»)	4
2.1.1	Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf dem Verlauf der radiographischen Progression	5
2.1.2	Konsequenz der erwähnten Studien für die vorliegende Arbeit: Berechnung der radiographischen Spitzenprogression	7
2.2	Zielsetzung 2: Besondere Beachtung der Patienten mit hoher radiographischer Progression	8
2.2.1	Zusammenfassung vorhandener Studien zur radiographischen Progression, als Durchschnittswert zu einem definierten Zeitpunkt gemessen	9
2.2.2	Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf der radiographischen Verbesserung	12
2.2.3	Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf Patienten mit hoher radiographischer Progression	14
2.2.4	Konsequenz aus den erwähnten Studien für die vorliegende Arbeit: Besondere Beachtung der Patienten mit hoher radiographischer Progression	15
2.3	Zielsetzung 3: Bestimmen des klinischen Verlaufes vor und nach der individuell höchsten radiographischen Progression	16
2.3.1	Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf die zeitliche Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und radiographischer Progression	16
2.3.2	Konsequenz aus den erwähnten Studien für die vorliegende Arbeit: Beschreiben des klinischen Verlaufes vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	17
3.	Methode	18
3.1	Studienpopulation und Studiendesign	18
3.2	Berechnung der höchsten jährlichen radiographischen Progression	19

	(radiographische Spitzenprogression)	
3.3	Gruppeneinteilung anhand der radiographischen Spitzenprogression	20
3.4	Untersuchung der Basischarakteristika	21
3.5	Krankheitsverlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	22
3.6	Analyse des Medikamentengebrauches vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	22
4.	Resultate	23
4.1	Verteilung der Patienten auf vier Gruppen gemäß der radiographischen Spitzenprogression	23
4.2	Anzahl und zeitlicher Abstand zwischen den einzelnen Röntgenbildern	24
4.3	Absolute Werte der radiographischen Progression im Krankheitsverlauf	24
4.4	Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der radiographischen Spitzenprogression	25
4.5	Zeitpunkt des Auftretens der radiographischen Spitzenprogression während des Beobachtungszeitraumes	29
4.6	Zeitpunkt der Diagnosestellung	30
4.7	Der radiographische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	30
4.8	Der klinische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	31
4.9	Die medikamentöse Therapie vor, während und nach der radiographischen Spitzenprogression	31
5.	Diskussion	34
5.1	Die individuell höchste radiographische Progression im Krankheitsverlauf (radiographische Spitzenprogression)	34
5.2	Besonderheiten der Patienten mit hoher radiographischer Progression	36
5.3	Der klinische und radiographische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	39
5.3.1	Der radiographische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	39
5.3.2	Der klinische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	40

5.4	Limitationen	41
6.	Zusammenfassung	43
7.	Danksagung	45
8.	Anhang	46
8.1	Curriculum vitae Reto Thalmann	46
9.	Literaturverzeichnis	47

I Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Aktuell zugelassene antirheumatische Therapeutika	1
Tabelle 2	Gebäuchliche Scoringsysteme der radiographischen Destruktion anhand konventionell-radiologischer Röntgenbilder	2
Tabelle 3	Zusammenstellung der erwähnten Studien mit Fokus auf den Verlauf der radiographischen Progression	6
Tabelle 4	Zusammenstellung der erwähnten Studien, welche die radiologische Progression als Durchschnittswert zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmen	11
Tabelle 5	Zusammenstellung der erwähnten Studien mit Fokus auf die radiographische Verbesserung	13
Tabelle 6	Zusammenstellung der erwähnten Studien mit Fokus auf die hohe radiographische Progression	15
Tabelle 7	Radiographischer Verlauf eines Beispielpatienten mit Berechnung der entsprechenden radiographischen Progressionen	20
Tabelle 8	Einteilung der Gruppen 1-4 gemäß der radiographischen Spitzenprogression	21
Tabelle 9	Zeitintervalle zwischen den Röntgenbildern und deren Anzahl pro Patient	24
Tabelle 10	Mittelwerte des letzten dokumentierten Ratingen Scores im Krankheitsverlauf	25
Tabelle 11	Basischarakteristika in Abhängigkeit der Höhe der radiographischen Spitzenprogression	28
Tabelle 12	Medianes Datum der Diagnose RA	30
Tabelle 13	Medikamentöse Therapie vor, während und nach der radiographischen Spitzenprogression	32

II Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1	Der radiographische Verlauf zweier Patienten aus der SCQM-Kohorte	8
Abbildung 2	Patientendisposition	19
Abbildung 3	Verteilung der radiographischen Spitzenprogression	23
Abbildung 4	Zeitpunkt des Auftretens der radiographischen Spitzenprogression	29
Abbildung 5	Analyse radiographische Progression, Werte DAS-28 und HAQ-DI vor und nach der radiographischen Spitzenprogression	31
Abbildung 6	Medikamentöse Therapie vor, während und nach der radiographischen Spitzenprogression	33

III Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti citrullinated peptide/protein antibodies
BMI	Body Mass Index
BSR	Blutsenkungsreaktion
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C Reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAS-28	Disease Activity Score 28
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
EULAR	The European League Against Rheumatism
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
MRT	Magnetresonanztherapie
MTX	Methotrexat
NA	Keine Angabe möglich
RA	Rheumatoide Arthritis
RADAI	Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
RF	Rheumafaktor
SCQM	Swiss clinical quality management in Rheumatoid Arthritis
SF-36	Short Form 36 Survey
SJC	Swollen Joint Count
TJC	Tender Joint Count
tsDMARDs	Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
UA	Undefinierte Arthritis

1. Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die zu Gelenkschäden führt¹. Die Wahl der Behandlungsstrategie basiert gemäß den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) auf dem Ausmaß von ebendiesen strukturellen Schäden, der Krankheitsaktivität, den Begleiterkrankungen und auf weiteren, darauf basierenden oder davon unabhängigen Sicherheitsüberlegungen². Allgemeiner Konsens ist das therapeutische Ziel, eine möglichst nachhaltige klinische Remission zu erreichen, das Auftreten radiographischer Destruktion zu vermeiden und eventuell sogar eine Verbesserung von knöchernen Erosionen zu induzieren.

Durch die Einführung von neuen Therapeutika und Therapiestrategien (konventionelle Basistherapeutika, Biologika und sogenannte Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - tsDMARDs) wurde während der letzten Jahrzehnte ein ermutigender Effekt sowohl auf die klinische Entzündungsaktivität als auch auf die radiographische Progression festgestellt^{3 4}. Eine Übersicht über aktuell erhältliche Therapeutika ist zusammengestellt in Tabelle 1.

Tabelle 1: Aktuell zugelassene antirheumatische Therapeutika (nach⁵)

Subgruppe		Molekulares Ziel
Basistherapeutika	Methotrexat	unbekannt
	Sulfasalazin	unbekannt
	Leflunomid	Dihydroorotate dehydrogenase
	Hydroxychloroquin	unbekannt
	Ciclosporin	unbekannt
Targeted Synthetic DMARD	Tofacitinib	JAK 1, 2, 3
	Baricitinib	JAK 1, 2
	Upadacitinib	JAK 2
Biologika	Etanercept	TNF
	Infliximab	TNF
	Adalimumab	TNF
	Golimumab	TNF
	Certolizumab	TNF

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 1, Fortsetzung

Subgruppe		Molekulares Ziel
Biologika	Tocilizumab	Il-6-Rezeptor
	Sarilumab	Il-6-Rezeptor
	Rituximab	CD20 (B-Zellen)
	Abatacept	CD80/86

Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, TNF: Tumornekrosefaktor, JAK: Januskinase, Il: Interleukin

Pathophysiologisch liegt der zunehmenden knöchernen Gelenkdestruktion eine entzündliche Gewebereaktion mit Osteoklastenaktivierung zugrunde⁶. Das Ausmaß des strukturellen Schadens ist sowohl im Rahmen von klinischen Studien als auch in der täglichen Praxis ein wichtiger Parameter und wird quantifiziert durch die Auswertung von konventionell-radiologischen Röntgenbildern von Händen und Füßen⁷. Dabei haben sich unterschiedliche Scoringmethoden etabliert, welche das Ausmaß der Erosionen respektive der Gelenkspaltverschmälerungen beschreiben⁸. Tabelle 2 enthält eine Übersicht über diejenigen Scores, welche in der vorliegenden Arbeit sowie in den in der Folge diskutierten Studien verwendet werden.

Tabelle 2: Gebräuchliche Scoringssysteme der radiographischen Destruktion anhand konventionell-radiologischer Röntgenbilder

Score	Beurteilungskriterium	Punkte pro Gelenk
Larsen ⁹	Beurteilung des Erosionsgrades der Finger- und Handgelenke	0 bis 5 (normal, geringe, deutliche, schwere resp. mutilierende Veränderungen)
Ratingen ¹⁰	Beurteilung des prozentualen Zerstörungsgrades der Finger- und Handgelenke sowie Metatarsophalangeal- und Grosszehgrundgelenken	0 bis 5 (normal, Zerstörungsgrad <20%, 21-40%, 41-60%, 61-80%, resp. >80%)
Sharp ¹¹	Beurteilung Anzahl Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung an Händen und Füßen	Erosionen: 0 bis 5 (1 Punkt pro Erosion, max. 5 Punkte pro Gelenk) Gelenkspaltverschmälerung: 0 bis 4 (normal, fokale Verschmälerung, diffuse Verschmälerung <50%, Verschmälerung >50%, resp. Ankylose)

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 2, Fortsetzung

Score	Beurteilungskriterium	Punkte pro Gelenk
Van der Heijde-Modifikation der Sharp-Methode ¹²	Beurteilung Erosionen an Händen und Füßen, Beurteilung Gelenkspaltverschmälerung analog Sharp (unter zusätzlicher Berücksichtigung Luxation/Subluxation)	Erosionen: 0 bis 5 (Anzahl respektive Länge der Erosion) Gelenkspaltverschmälerung 0 bis 4
Genant ¹³	Beurteilung der erosiven Veränderungen und der Gelenkspaltverschmälerung	Erosionen: 0 bis 3 (normal, leicht, mässig, schwer) Gelenkspaltverschmälerung: 0 bis 4 (normal, leicht, mässig, schwer, Ankylose/Dislokation)

In den vergangenen Jahren erlangten mit der steigenden Verbreitung der Ultraschalluntersuchung, der Computertomographie (CT) sowie der Magnetresonanztomographie (MRT) weitere Bildgebungsmodalitäten zunehmende Bedeutung in der Beurteilung der rheumatoiden Arthritis, welche im Vergleich zu konventionell-radiologischen Aufnahmen eine höhere Sensitivität in der Detektion von erosiven Veränderungen aufweisen¹⁴. Nichtsdestotrotz weisen konventionell-radiologische Aufnahmen aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrung, der Archivierbarkeit, der Vergleichbarkeit, der gut validierten Befundungsscores, der geringen Kosten und weltweiten Verfügbarkeit gewichtige Vorteile auf⁸. Entsprechend wird empfohlen, weiterhin sowohl als initiale Bildgebung als auch im Sinne einer periodischen Verlaufsbeobachtung konventionell-radiologische Aufnahmen zu erstellen¹⁵.

In Folge der entzündlichen Aktivität und aufgrund von strukturellen Schäden kann es zu einer zunehmenden Einschränkung des Alltags der Patienten einhergehend mit einer Verminderung der Lebensqualität kommen, welche sich in abfallenden, sogenannten Patienten zentrierten Scores wie dem Short Form 36 Survey (SF-36)¹⁶ oder dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) widerspiegelt¹⁷. Durch eine im Vergleich mit der Durchschnittspopulation erhöhte Erwerbslosenrate entstehen Folgen sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die gesamte Gesellschaft ökonomische Einbußen¹⁸.

2. Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Verlauf der radiographischen Progression in einer RA-Kohorte im Rahmen folgender drei Zielsetzungen:

- Zielsetzung 1: Das Bestimmen der individuell höchsten radiographischen Progression im Verlaufe der Erkrankung für die Patienten der SCQM-Kohorte.
- Zielsetzung 2: Die besondere Beachtung der Patienten mit einer hohen jährlichen radiographischen Progression in Bezug auf deren Basischarakteristika.
- Zielsetzung 3: Das Bestimmen des klinischen und radiographischen Verlaufes vor und nach der jeweiligen individuell höchsten jährlichen radiographischen Progression.

Im Folgenden wird der Hintergrund dieser Zielsetzungen ausführlicher erläutert.

2.1 Zielsetzung 1: Bestimmen der individuell höchsten radiographischen Progression («radiographische Spitzenprogression»)

Der Verlauf der radiographischen Progression wurde unterschiedlich beschrieben. Während vor allem ältere Studien einen linearen Verlauf annahmen¹⁹, wird heute allgemein davon ausgegangen, dass auf Ebene des individuellen Patienten die radiographische Progression nicht linear verläuft. Einige Autoren stellten fest, dass die Progression in der frühen Phase der Krankheit schneller verlaufen würde^{20 21}. Park et al. beschrieb mehrere Muster der radiographischen Progression: flach, ansteigend und glockenförmig²². Die entsprechenden Studien werden nachfolgend zusammengefasst und sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

2.1.1 Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf dem Verlauf der radiographischen Progression

Annahme eines linearen Verlaufes:

*Sharp et al.*¹⁹ verfolgten in einer an drei Zentren durchgeführten Studie den radiographischen Verlauf von 292 RA-Patienten über einen Zeitraum von 25 Jahren. In Vierjahresintervallen wurde die radiographische Progression berechnet. Es wurde eine Tendenz zu einer etwas schnelleren Progression in den frühen Krankheitsjahren festgestellt, was aber nicht konklusiv beurteilt werden konnte bei vor allem im späten Krankheitsverlauf eher spärlicher Datenlage. Auch ein «Ceiling-Effekt», das heißt ein Abflachen der radiographischen Progression nach oben, wurde diskutiert: Der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, welche den maximal möglichen Destruktionsscore erreichen, stieg mit zunehmendem Krankheitsverlauf, was eine Verlangsamung der Progression vortäuschen könnte.

Annahme des schnelleren Verlaufes in den frühen Krankheitsjahren:

*Lindqvist et al.*²⁰ verfolgten den Verlauf der radiographischen Progression anhand jährlich erstellten konventionell-radiographischen Röntgenbildern während 5 Jahren sowie einem weiteren Röntgenbild nach 10 Jahren bei 181 RA-Patienten, deren Symptombdauer bei Studieneinschluss weniger als 2 Jahre betrug. Ausgewertet wurden sie anhand des Larsen-Scores. Hierbei war die jährliche Progressionsrate während den ersten 2 Jahren am höchsten; drei Viertel der nach 10 Jahren aufgetretenen Schäden waren innerhalb der ersten 5 Jahre des Beobachtungszeitraumes aufgetreten.

*Wick et al.*²¹ evaluierten konventionell-radiographische Aufnahmen von 54 Patienten mit Früh-RA über einen Zeitraum von 10 Jahren anhand des Larsen-Scores. Es zeigte sich eine kontinuierliche radiographische Progression über 10 Jahre, wobei diese auch in dieser Studie in den ersten 5 Jahren schneller verlief.

Unterschiedliche Muster der radiographischen Progression:

*Park et al.*²² suchten nach unterschiedlichen Mustern des radiographischen Verlaufes. Hierzu wurden 190 Patienten mit einer kürzer als zwei Jahre dauernden Krankheitsaktivität mittels jährlich angefertigten konventionell-radiographischen Röntgenbildern nachverfolgt. Es zeigten sich drei unterschiedliche Muster bezüglich der Zunahme der Knochendestruktion: ein ansteigender Verlauf, ein initial ansteigender, danach absteigender Verlauf sowie ein flacher Verlauf.

Tabelle 3: Zusammenstellung der erwähnten Studien mit Fokus auf den Verlauf der radiographischen Progression

Studie	Studiendesign	n=Anzahl Patienten Zeitraum Intervall Rx	Hauptaussage
Sharp ¹⁹	Multizentrische prospektive Kohortenstudie	n=292 25 Jahre ab 1966 bis 1976 NA	In den Frühjahren etwas schnellere Progression bei spärlicher Datenlage
Lindqvist ²⁰	Prospektive Kohortenstudie	n=181 1985-1989 ausgewählt für 10 Jahre Rx jährlich	Jährliche radiographische Progression während den ersten 2 Jahren am höchsten; drei Viertel des Gesamtschadens während den ersten 5 Jahren
Wick ²¹	Prospektive Kohortenstudie	n=54 10 Jahre	Höhere Progressionsrate während der ersten 5 Jahre.
Park ²²	Prospektive Kohortenstudie	n=190 1993 – 2001, Follow- up jährlich	Drei Muster des radiographischen Verlaufes: kontinuierlich ansteigend, initial ansteigend/im Verlauf absteigend, flach

Abkürzung: Rx: konventionell-radiologisches Röntgenbild

2.1.2 Konsequenz der erwähnten Studien für die vorliegende Arbeit: Berechnung der radiographischen Spitzenprogression

Vor dem in den erwähnten Studien beschriebenen Hintergrund des nicht in jedem Fall linearen Verlaufes der radiographischen Progression scheint es problematisch zu sein, dass die meisten neueren Studien die radiographische Progression zu einem einzigen, spezifischen Zeitpunkt bestimmen (zum Beispiel 52 Wochen nach Einschluss in eine Interventionsstudie – Beispiele dazu werden im Kapitel 2.2.1 aufgeführt).

Zur Illustration dieser Problematik ist in Abbildung 1 der radiographische Verlauf zweier Patienten aus der dieser Arbeit zugrunde liegenden SCQM-Kohorte aufgetragen (Patient A und Patient B). Der steilste jährliche Anstieg bei Patient A findet im Laufe des ersten Beobachtungsjahres statt (von 69 Punkten Ratingen Score am 1.12.1997 Anstieg auf 101 Punkte Ratingen Score am 7.12.1998), während bei Patient B der steilste jährliche Anstieg im 3. Beobachtungsjahr stattfindet (von 65 Punkten Ratingen Score am 7.1.2000 Anstieg auf 114 Punkte am 27.2.2001). Der Abschnitt mit der höchsten jährlichen radiographischen Progression ist in der Abbildung 1 jeweils rot eingezeichnet und wird in der vorliegenden Arbeit als «radiographische Spitzenprogression» bezeichnet.

Würde nun das Ausmaß der radiographischen Progression nach genau einem Jahr des Beobachtungszeitraumes gemessen werden (gepunktete vertikale Linie in Abbildung 1), könnte die höchste radiographische Progression bei Patient A zwar näherungsweise erfasst, würde bei Patient B aber verpasst werden.

Entsprechend wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem Ziel, dem individuellen Verlauf der radiographischen Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gerecht zu werden, die radiographische Progression nicht zu einem vorgegebenen Zeitpunkt, sondern zum Zeitpunkt der jeweils individuell höchsten jährlichen radiographischen Progression – der radiographischen Spitzenprogression – bestimmt. Die Berechnung der radiographischen Spitzenprogression bildet die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Deren genaue Berechnung wird im Kapitel 3, «Methode» erläutert.

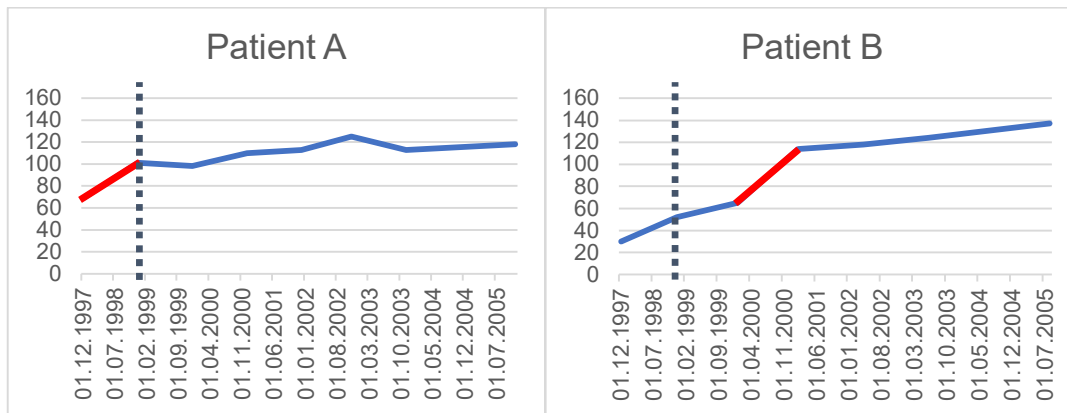


Abbildung 1: Der radiographische Verlauf zweier Patienten aus der SCQM-Kohorte (Patient A und Patient B). Rot eingezeichnet ist jeweils der Zeitraum der höchsten radiographischen Progression, die gepunktete Linie markiert den Zeitpunkt 52 Wochen nach Einschuss in die Kohorte. Weitere Erklärungen siehe Text.

2.2 Zielsetzung 2: Besondere Beachtung der Patienten mit hoher radiographischer Progression

Einige Publikationen legten den Schwerpunkt auf diejenigen Patienten, bei welcher eine radiographische Verbesserung auftrat^{23 24 25}, aber nur wenige Studien fokussierten spezifisch auf die Gruppe der Patienten mit hoher radiographischer Progression^{26 27}.

Im Zuge einer zunehmenden Anzahl neu zugelassener therapeutischer Substanzen im Zeitalter der Biologikatherapie wurden in den vergangenen Jahren regelmäßig Studien zur Wirksamkeit neuer Wirkstoffe publiziert, in welchen die radiographische Progression einen bedeutenden Endpunkt darstellt. So stellten Murray et al. in einem Übersichtsartikel 9 klinische Studien zusammen, welche den Effekt je eines Biologicals in Kombination mit Methotrexat versus Methotrexat als Monotherapie zeigten²⁸. Die Wirkung bezüglich der radiographischen Progression wurde jeweils nach 12 oder mehr Monaten anhand des modifizierten Genant resp. des modifizierten van der Heijde/Sharp-Scores gemessen.

In der Mehrzahl dieser klinischen Studien wird die radiographische Progression als Durchschnittswert aller Patienten in dem Interventionsarm respektive als Durchschnittswert aller Patienten in der Kontrollgruppe angegeben^{29 30 31 32}. Allfällige Besonderheiten von Patienten mit hoher radiographischer Progression wurden nicht analysiert.

Unzählige Studien identifizierten Prädiktoren der radiographischen Progression wie hohe Krankheitsaktivitäts-Indizes, hohe Akut-Phase-Marker (CRP und BSR) und die Anzahl der schmerzhaften und/oder geschwollenen Gelenke³³. Auch diese Arbeiten analysierten die Krankheitscharakteristika größtenteils bezüglich eines Durchschnittswertes in der jeweiligen Kohorte und nicht spezifisch im Hinblick auf die Patientengruppe mit hoher radiographischer Progression.

Die erwähnten Studien werden nachfolgend zusammengefasst.

2.2.1 Zusammenfassung vorhandener Studien zur radiographischen Progression, als Durchschnittswert zu einem definierten Zeitpunkt gemessen

*Genant et al.*²⁹ untersuchten im Rahmen der AIM-Studie (Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate) die Auswirkung der Zugabe von Abatacept zu einer Methotrexattherapie bei Patienten, bei denen seit mindestens 12 Monaten die Diagnose rheumatoide Arthritis gestellt worden ist und bei denen unter Methotrexat persistierende Aktivitätszeichen bestanden (mehr als 10 geschwollene und mehr als 12 schmerzhaft Gelenke, erhöhtes CRP). Während des ersten Studienjahres erfolgte randomisiert und doppelblind entweder eine Kombinationstherapie aus Abatacept plus Methotrexat oder Placebo plus Methotrexat. Nach einem Jahr konnten die Patienten auf Wunsch unverblindet die Abatacept-Therapie weiterführen.

Es wurden 652 Patienten randomisiert, von denen 547 Patienten das erste Therapiejahr beendeten. 83 Prozent davon schlossen im unverblindeten zweiten Jahr eine Abatacept-Therapie an. Bei Einschluss sowie nach dem ersten und nach dem zweiten Jahr wurden konventionell-radiographische Röntgenbilder der Hände, der Füße und der Knöchel durchgeführt.

Bereits nach dem ersten Jahr zeigte sich eine signifikante Verlangsamung der Progression der radiographischen Destruktion bei den mit Abatacept behandelten Patienten gegenüber den mit Placebo behandelten, welche sich im Verlaufe des zweiten Jahres noch verstärkte. Es wurden mithilfe des nach Genant modifizierten Sharp Scores jeweils die durchschnittlichen Veränderungen des ossären Destruktionsausmaßes angegeben.

*Breedveld et al.*³⁰ führten eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie durch, in welcher die Behandlung von Adalimumab mit der von Methotrexat sowie einer Kombinationstherapie aus Adalimumab plus Methotrexat verglichen wurde (PREMIER-Studie). Eingeschlossen wurden Patienten, bei welchen die Diagnosestellung weniger als 3 Jahre zurücklag, welche noch nicht mit Methotrexat behandelt worden waren und welche klinische Aktivitätszeichen aufwiesen (über 8 geschwollene und über 10 druckschmerzhafte Gelenke, erhöhte humorale Entzündungsparameter).

Es wurden 799 Patienten eingeschlossen. Bei diesen wurden nach einem und zwei Jahren konventionell-radiographische Röntgenbilder anhand des Sharp-Scores ausgewertet und Durchschnittswerte bezüglich der jährlichen Progression angegeben. Es zeigte sich eine signifikant tiefere radiographische Progression bei den mit Adalimumab plus Methotrexat behandelten Patienten nach 6 Monaten, nach einem Jahr und nach zwei Jahren, ebenso ein höherer Prozentsatz von Patienten ohne jegliche radiographische Progression.

*Nishimoto et al.*³¹ führten eine multizentrische, randomisierte und bezüglich der Röntgenbildauswertung verblindete Studie zum Vergleich von Tocilizumab als Monotherapie versus einer konventionellen Therapie mit DMARDs durch. Eingeschlossen wurden 306 Patienten mit einer bestehenden Krankheitsdauer zwischen 6 Monaten und 5 Jahren. Sie wiesen klinische Aktivitätszeichen auf (über 6 geschwollene Gelenke und erhöhte humorale Entzündungsparameter) und hatten auf mindestens ein DMARD oder andere Immunsuppressiva inadäquat angesprochen.

Die radiographische Progression wurde mittels konventionell-radiographischer Aufnahmen bei Studieneintritt sowie nach 28 und 52 Wochen anhand der von van der Heijde modifizierten Sharp-Methode analysiert. Es zeigte sich bei den mit Tocilizumab behandelten Patienten sowohl eine statistisch signifikant tiefere durchschnittliche Höhe des Erosions-Scores als auch ein höherer Prozentsatz von Patienten, welche überhaupt keine radiographische Progression aufwiesen. In einer Cumulative probability-distribution-Kurve zeigte sich das Vorliegen von hohen radiographischen Progressionen, ohne dass auf die Charakteristika dieser Gruppe näher eingegangen wurde.

*Cohen et al.*³² führten im Rahmen der REFLEX-Studie (Random Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Untersuchung durch bei Patienten, bei welchen seit mindestens 6 Monaten die Diagnose rheumatoide Arthritis mit Zeichen einer klinischen Aktivität bestand (mindestens 8 geschwollene Gelenke, erhöhte humorale Entzündungsparameter) sowie welche seit mindestens 12 Wochen unter Methotrexattherapie standen und auf einen anderen TNF-Alpha-Inhibitor inadäquat angesprochen hatten. Es wurde randomisiert bezüglich Rituximab plus Methotrexat versus Placebo plus Methotrexat. 520 Patienten wurden eingeschlossen, bei welchen Röntgenbilder von Händen und Füßen bei Einschluss sowie nach 24, 56 und 104 Wochen aufgenommen und bezüglich des Sharp-Scores analysiert wurden. Die Patienten, welche mit Rituximab plus Methotrexat behandelt wurden, zeigten im Durchschnitt nach 24 Wochen ein tieferes Ausmaß von radiographischer Gelenksdestruktion als die Patienten, welche mit Placebo plus Methotrexat behandelt wurden.

Tabelle 4: Zusammenstellung der erwähnten Studien, welche die radiologische Progression als Durchschnittswert zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmen

Studie	Studiendesign	n=Anzahl Patienten Zeitraum Intervall Rx	Hauptaussage
Genant ²⁹	1 Jahr RCT Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX, danach 1 Jahr auf Wunsch unverblindet Abatacept	n=652 2 Jahre Baseline, Jahr 1 und 2	Progressionsverlangsamung nach dem ersten Jahr bei den Patienten unter Abatacept plus MTX verglichen mit Placebo plus MTX, noch verstärkt im 2. Jahr
Breedveld ³⁰	RCT Adalimumab + MTX vs. MTX vs. Adalimumab	n=799 2 Jahre Baseline, nach 6 Monaten, 1 und 2 Jahren	In der Gruppe Adalimumab plus MTX signifikant tiefere radiographische Progression nach 6 Monaten, nach einem Jahr und nach zwei Jahren, ebenso ein höherer Prozentsatz von Patienten ohne jegliche radiographische Progression.

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 4, Fortsetzung

Studie	Studiendesign	n=Anzahl Patienten Zeitraum Intervall Rx	Hauptaussage
Nishimoto ³¹	RCT Tocilizumab vs. DMARD	n=306 1 Jahr Bei Studienstart, nach 28 Wochen und 1 Jahr	Mit Tocilizumab behandelte Patienten zeigten eine signifikant tiefere durchschnittliche Höhe des Erosions-Scores, ebenso bestand ein höherer Prozentsatz von Patienten, welche überhaupt keine radiographische Progression aufwiesen.
Cohen ³²	RCT Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX	n=520 2 Jahre Bei Studienstart, nach 24, 56 und 104 Wochen	Die Patienten, welche mit Rituximab plus Methotrexat behandelt wurden, zeigten im Durchschnitt nach 24 Wochen ein tieferes Ausmaß von radiographischer Gelenkserosion als die Patienten, welche mit Placebo plus Methotrexat behandelt wurden.

Abkürzungen: MTX: Methotrexat, Rx: konventionell-radiographisches Röntgenbild, RCT: randomisierte, kontrollierte Studie

2.2.2 Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf der radiographischen Verbesserung

*Ideguchi et al.*²³ untersuchten 122 mit konventionellen DMARDs behandelten RA-Patienten eines tertiären Zentrums auf das Auftreten von radiographischer Verbesserung und suchten nach Unterschieden in den Patientencharakteristika zwischen der Gruppe mit vorhandener und derjenigen mit nicht vorhandener Reparatur. Es wurden jeweils zwei konsekutive Röntgenbilder angefertigt. Eine radiographische Verbesserung trat bei 13 Patienten auf im Sinne einer Neubildung der kortikalen Platte sowie einer partiellen oder kompletten Füllung der Erosion. Das Auftreten einer Reparatur war assoziiert mit einer tieferen Funktionsklasse bei Einschluss in die Studie sowie mit einem tieferen DAS-28, hingegen fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Art der medikamentösen Behandlung. Bei Aufnahme in die Studie bestanden keine Unterschiede bezüglich des totalen radiographischen Scores – hingegen kam es bei Patienten mit einer

radiographischen Verbesserung im Verlaufe des Beobachtungszeitraumes zu einem tieferen Anstieg der radiographischen Destruktion.

*Møller et al.*²⁴ analysierten in einer monozentrischer Studie 52 RA-Patienten, welche auf eine mindestens vierwöchige Methotrexattherapie klinisch ungenügend angesprochen hatten (DAS-28 > 3.2). In der Studie wurden sie neu zusätzlich mit Adalimumab behandelt. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sowie nach 6 und 12 Monaten wurden konventionell-radiographische sowie computertomographische Aufnahmen angefertigt und mit dem durch van der Heijde modifizierten Sharp Score konventionell-radiographisch resp. nach den Definitionen der OMERACT-Scoring Methode computertomographisch beurteilt. Ein signifikanter Anstieg des Erosionsscores während 12 Monaten wurde nicht beobachtet, der Anteil der radiographischen Verbesserung war aber mit einem prozentualen Anteil von 1.6% (computertomographisch) resp. 1.8% (konventionell-radiographisch) ebenfalls eher klein. Eine separate Analyse der Basischarakteristika der Patienten mit radiographischer Verbesserung erfolgte nicht.

*Sokka und Hannonen*²⁵ beschreiben in einem Fallbericht zwei Patienten, bei welchen es zu einer konventionell-radiographischen Verbesserung gekommen ist, in beiden Fällen nach längerer klinischer Remission.

Eine tabellarische Zusammenstellung der erwähnten Studien befindet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Zusammenstellung der erwähnten Studien mit Fokus auf die radiographische Verbesserung

Studie	Studiendesign	n=Anzahl Patienten Zeitraum Intervall Rx	Hauptaussage
Ideguchi ²³	Kohortenstudie, gruppiert aufgrund Vorhandensein/ Abwesenheit von radiographischer Verbesserung	n=122	Eine radiographische Verbesserung trat bei 13 Patienten auf, assoziiert mit einer tieferen Funktionsklasse bei Einschluss in die Studie sowie mit einem tieferen DAS-28. Keine Unterschiede bezüglich der Art der medikamentösen Behandlung.

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 5, Fortsetzung

Studie	Studiendesign	n=Anzahl Patienten Zeitraum Intervall Rx	Hauptaussage
Møller ²⁴	Kohortenstudie Adalimumab	n=52 1 Jahr Bei Studienbeginn, nach 6 und 12 Monaten	Bei 1.6% (computertomographisch) resp. 1.8% (konventionell-radiographisch) kam es zu einer Verbesserung des Gelenkscores. Eine separate Analyse der Basischarakteristika der Patienten mit radiographischer Verbesserung erfolgte nicht.
Sokka ²⁵	Fallbericht	n=2	Konventionell-radiologische Verbesserung, jeweils nach längerer klinischer Remission.

2.2.3 Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf Patienten mit hoher radiographischer Progression

Zwei Studien hoben besonders Patienten mit hoher radiographischer Progression hervor; sie sind nachfolgend zusammengefasst und in Tabelle 6 zusammengestellt.

*Ichikawa et al.*²⁶ randomisierten 55 RA-Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 2 Jahren in die drei Behandlungsarme Methotrexat, Bucillamine und Kombinationstherapie Methotrexat plus Bucillamine. Konventionell-radiographische Röntgenbilder von Händen und Füßen wurden bei Studienbeginn und nach 96 Wochen durchgeführt sowie klinische Aktivitätsparameter alle 3 Monate erhoben. Unter anderem wurden die 55 Patienten in drei Gruppen aufgeteilt, abhängig vom Grad der radiographischen Destruktion nach 96 Wochen (Destruktionsausmaß unterhalb der 25. Perzentile, zwischen der 25. und der 75. Perzentile, Destruktionsausmaß über der 75. Perzentile). Diejenigen Patienten, welche sich bezüglich der Knochendestruktion über der 75. Perzentile befanden, hatten ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie nach 12 Wochen gezeigt und wiesen auch danach höhere klinische und humorale Entzündungsaktivität auf.

*Weinblatt et al.*²⁷ analysierten bei 169 Patienten klinische und laborchemische Parameter 12 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Methotrexat hinsichtlich der radiographischen Progression bei Woche 52. Die eingeschlossenen Patienten

entstammten dem Methotrexat-Arm der TEMPO-Studie, welche randomisiert die Gabe von Methotrexat versus Etanercept untersuchte. Es wurden zwei Subgruppen gebildet: die eine Subgruppe (116 Patienten) bestand aus den Patienten, bei welchen es zu keinerlei radiographischer Progression gekommen ist, die zweite Subgruppe bestand aus den 25% Patienten mit der höchsten radiographischen Progression (53 Patienten). Patienten mit höherem CRP und einer größeren Anzahl geschwollener Gelenke hatten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, in die Subgruppe der höchsten radiographischen Progression zu fallen.

Tabelle 6: Zusammenstellung der erwähnten Studien mit Fokus auf die hohe radiographische Progression

Studie	Studiendesign	n=Anzahl Patienten Zeitraum Intervall Rx	Hauptaussage
Ichikawa ²⁶	RCT MTX vs. Bucillamine vs. MTX plus Bucillamine	n=55 2 Jahre Bei Einschluss und nach 2 Jahren	Patienten über der 75. Perzentile bzgl. Knochendestruktion zeigten schlechteres Therapieansprechen und persistierend erhöhte Entzündungsparameter
Weinblatt ²⁷	Kohortenstudie MTX	n=169 1 Jahr Bei Einschluss und nach 1 Jahr	Patienten mit höherem CRP und einer größeren Anzahl geschwollener Gelenke hatten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, in die Subgruppe der Patienten mit der höchsten radiographischen Progression zu fallen

Abkürzung: RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, MTX: Methotrexat

2.2.4 Konsequenz aus den erwähnten Studien für die vorliegende Arbeit: Besondere Beachtung der Patienten mit hoher radiographischer Progression

Die erwähnten Arbeiten legten den Fokus entweder auf die Gruppe der Patienten mit radiographischer Verbesserung oder auf das klinische Ansprechen im Rahmen einer Interventionsstudie. Da sich wenige Studien auf die Patienten mit hoher radiographischer Progression fokussierten, ist entsprechend wenig über diese Patientengruppe bekannt. Dies erstaunt angesichts des Konsensus, dass jedwede – und natürlich insbesondere hohe – radiographische Progression durch die Therapie verhindert werden sollte.

Ein zweites Ziel der vorliegenden Arbeit besteht deshalb darin, die Beziehung zwischen der radiographischen Destruktion und den Patientencharakteristika zu analysieren unter besonderer Beachtung der Patienten mit hoher radiographischer Progression.

2.3 Zielsetzung 3: Bestimmen des klinischen Verlaufes vor und nach der individuell höchsten radiographischen Progression

Mit dem Bestimmen der radiographischen Spitzenprogression stellt sich die Frage nach einem allfälligen Zusammenhang zwischen der radiographischen Spitzenprogression und dem klinischen Verlauf vor und nach diesem Zeitpunkt: ob also eine erhöhte klinische Aktivität der radiographischen Spitzenprogression vorausgeht, ihr nachfolgt, oder ob der klinische Verlauf durch die Spitzenprogression nicht verändert wird.

Welsing et al. analysierten die Beziehung zwischen der Entzündungsaktivität und der radiographischen Progression³⁴. *Wick et al.* publizierten einen von der Krankheitsaktivität abhängigen konstanten Faktor für die radiographische Progression unter der Annahme, dass die radiographische Progression das Ergebnis der kumulativ vorangegangenen inflammatorischen Aktivität ist.³⁵

2.3.1 Zusammenfassung vorhandener Studien mit Fokus auf die zeitliche Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und radiographischer Progression

*Welsing et al.*³⁴ stellten sich die Frage, ob eine longitudinale Beziehung zwischen der klinischen Entzündungsaktivität und der jeweils darauf folgenden radiographischen Progression besteht. Hierzu wurden insgesamt 337 Patienten aus zwei Kohorten analysiert, welche während 9 (Kohorte 1) respektive 6 Jahren (Kohorte 2) nachverfolgt werden konnten und bei welchen alle 36 (Kohorte 1) respektive 12 Monate (Kohorte 2) ein konventionell-radiographisches Röntgenbild angefertigt wurde. Es wurde im Rahmen einer generalisierten Schätzgleichung (Generalized estimating equations analysis) eine longitudinale Regressionsanalyse durchgeführt mit dem radiographischen Schaden als abhängige Variable. Es zeigte sich dabei eine Korrelation zwischen einer erhöhten klinischen Entzündungsaktivität und jeweils

nachfolgender radiographischer Progression – interessanterweise ausschließlich bei Rheumafaktor-positiven Patienten.

*Wick et al.*³⁵ stellten die Hypothese auf, dass sich die Beziehung zwischen der radiographischen Progression und der vorangegangenen Entzündungsaktivität mathematisch beschreiben lässt. Hierzu analysierten sie klinische und radiographische Daten von 76 mit DMARDs behandelten Patienten mit Früh-RA aus einem tertiären Zentrum. Es bestätigte sich dabei, dass sich die Gelenkdestruktion mittels eines individuellen Faktors aus der vorangegangenen kumulativen Entzündungsaktivität voraussagen ließ.

2.3.2 Konsequenz aus den erwähnten Studien für die vorliegende Arbeit:

Beschreiben des klinischen Verlaufes vor und nach der radiographischen Spitzenprogression

Da die radiographische Destruktion von der Entzündungsaktivität im Verlauf abhängig zu sein scheint, ist ein drittes Ziel dieser Arbeit, den klinischen Verlauf vor und nach der individuell höchsten radiographischen Progression zu beschreiben.

3. Methode

3.1 Studienpopulation und Studiendesign

Für diese retrospektive Kohortenstudie wurde auf die Daten der Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases-Kohorte (SCQM-Kohorte) zurückgegriffen.

Die SCQM in rheumatoider Arthritis ist eine Populations- und Krankenhaus-basierte Kohorte, für die seit 1997 sowohl durch niedergelassene Rheumatologen als auch durch einen Großteil der rheumatologischen Spezialkliniken klinische und radiographische Verlaufsparemeter erhoben werden^{36 37}. Bei Einschluss in die Kohorte werden Basischarakteristika erfasst (RF/ACPA-Status, Geschlecht, Alter), durch den behandelnden Arzt werden klinische sowie laborchemische Entzündungsparemeter erhoben (DAS-28, Anzahl entzündeter respektive geschwollener Gelenke, CRP, ESR) sowie ein konventionell-radiographisches Röntgenbild der Hände und Füße angefertigt. Die Patienten geben die subjektive Krankheitsaktivität an mittels des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), des Rheumatoid Arthritis Disease Activity Scores (RADAI), der Short Form 36 (SF-36) sowie durch Ausfüllen eines sozioökonomischen Fragebogens. Das Ausmaß der radiographischen Destruktion wird nach dem Ratingen Score analysiert¹⁰. Bei stabiler Krankheitsaktivität erfolgt alle 12 Monate eine Verlaufskontrolle mit nochmaliger Erhebung der erwähnten Befunde, bei Änderungen der Krankheitsaktivität oder Therapiewechsel werden diese auch in kürzeren Intervallen erhoben.

Für die vorliegende Arbeit wurden aus der SCQM-Kohorte alle Patienten mit der durch den behandelnden Rheumatologen gestellte Diagnose einer RA oder UA extrahiert, bei welchen verfügbare Daten des Ratingen Scores für mindestens zwei aufeinanderfolgende Röntgenbilder vorlagen. Berücksichtigt wurden ausschließlich Röntgenbilder, deren Abstand zum vorangegangenen Röntgenbild mehr als 180 Tage betrug; bei kleineren Abständen wurde die entsprechende Aufnahme ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden die Patienten, deren Röntgenbilder im Verlauf nie eine radiographische Progression aufwiesen, da bei diesen Patienten per Definition keine radiographische Spitzenprogression bestimmt

werden kann (die Berechnung der radiographischen Spitzenprogression wird im Kapitel 3.2 erläutert). Aus dem gleichen Grund wurden auch diejenigen Patienten ausgeschlossen, deren Röntgenbilder im gesamten Krankheitsverlauf ausschließlich negative Progressionen zeigten (Abbildung 2).

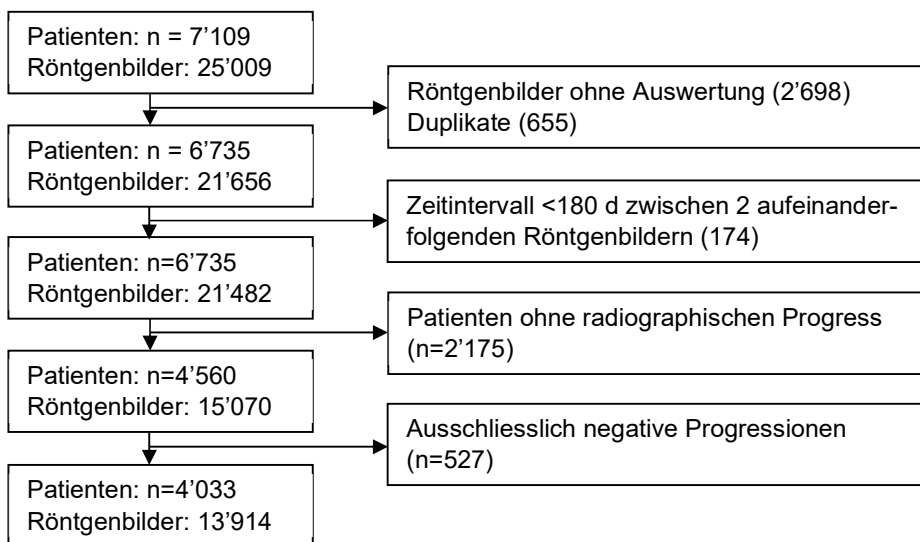


Abbildung 2: Patientendisposition. Von allen Patienten in der SCQM-Kohorte wurden Patienten ohne ausgewertete Röntgenbilder, doppelt ausgeführte Röntgenbilder und Röntgenbilder, welche innerhalb von weniger als 180 Tagen nach einem vorhergehenden Röntgenbild aufgenommen worden sind, ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten ohne radiographische Progression sowie Patienten mit fortlaufend negativen radiographischen Progressionen.

Es wurden Patienten in die Analyse eingeschlossen, deren Daten zwischen März 1998 bis November 2015 in der SCQM-Kohorte erfasst wurden.

3.2 Berechnung der höchsten jährlichen radiographischen Progression (radiographische Spitzenprogression)

Für jeden RA-Patient wurde die jährliche radiographische Progression berechnet als Differenz zwischen den Ratingen-Scores der Röntgenbildern von Händen und Füßen zweier aufeinanderfolgenden Röntgenbildern dividiert durch die Zeit zwischen diesen beiden Röntgenbildern. Für einen Patienten mit fünf während des Krankheitsverlaufes aufgenommenen Röntgenbildern ergeben sich somit potenziell vier unterschiedliche radiographische Progressionen; beispielhaft ist dies dargestellt in Tabelle 7.

Tabelle 7: Radiographischer Verlauf eines Beispielpatienten mit Berechnung der entsprechenden radiographischen Progressionen

Datum	27.08.1998	01.02.2000**	05.03.2001	20.07.2003	02.09.2004
Röntgenbild					
Ratingen Score	5	12	14	25	28
Differenz Ratingen-Score	-	7	2	11	3
Differenz Zeit (Jahre)	-	1.43	1.09	2.38	1.12
Radiographische Progression pro Jahr	-	4.9*	1.8	4.6	2.7

* höchste radiographische Progression (radiographische Spitzenprogression)

** Zeitpunkt der radiographischen Spitzenprogression

Die höchste individuelle radiographische Progression pro Jahr wurde bezeichnet als «radiographische Spitzenprogression». Als Zeitpunkt der radiographischen Spitzenprogression wurde jeweils das Datum der Aufnahme des zur radiographischen Spitzenprogression führenden Röntgenbildes definiert, was dem Endpunkt des Intervalls zwischen den beiden Röntgenbildern entspricht (im Beispiel von Tabelle 7 beträgt die radiographische Spitzenprogression 4.9 Punkte zum Zeitpunkt 1.2.2000).

3.3 Gruppeneinteilung anhand der radiographischen Spitzenprogression

Abhängig von der individuell höchsten radiographischen Progression (radiographische Spitzenprogression) wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt: in der Gruppe 1 wurden die Patienten mit der tiefsten, in Gruppe 4 die Patienten mit der höchsten radiographischen Spitzenprogression zusammengefasst (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einteilung der Gruppen 1-4 gemäß der radiographischen Spitzenprogression

Gruppe	Radiographische Spitzenprogression (Anstieg Ratingen-Score/Jahr)
Gruppe 1	0-≤10
Gruppe 2	10-≤20
Gruppe 3	20-≤30
Gruppe 4	>30

3.4 Untersuchung der Basischarakteristika

Die nachfolgend aufgeführten Basischarakteristika wurden für alle Patienten jeweils gesondert für die Progressionsgruppen 1 bis 4 deskriptiv analysiert. Die klinischen Angaben wurden am Tag derjenigen Visite erhoben, an welchem das Röntgenbild der radiographischen Spitzenprogression aufgenommen worden ist.

Allgemeine und demographische Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht und BMI (Body Mass Index)
- Raucherstatus
- Zeitdauer zwischen Symptombeginn respektive Diagnosestellung und radiographischer Spitzenprogression

Laborchemische Charakteristika:

- BSR (Blutsenkungsreaktion)
- CRP (C-Reaktives Protein)
- Positivität bezüglich RF (Rheumafaktor) und ACPA (Anti citrullinated peptide/protein antibodies)

Klinische und patientenzentrierte Charakteristika:

- Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke
- Global- und Schmerzeinschätzung des Patienten
- DAS-28 (Disease Activity Score 28)
- RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index)
- SF-36 (Short Form 36 Survey)
- HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

Für kategorielle Variablen wurden jeweils Prozentzahlen aufgeführt. Bei den quantitativen Variablen wurden die Medianwerte berechnet und die Interquartilenabstände angegeben. Die Berechnung erfolgte mit der Programmiersprache R (Version 4.0.3).

3.5 Krankheitsverlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression

Nachdem die individuell höchste radiographische Progression (radiographische Spitzenprogression) bestimmt worden ist, wurde die radiographische Progression der zwei jeweils vorhergehenden und nachfolgenden Röntgenbildern berechnet. Des Weiteren wurde der Verlauf der Krankheitsaktivität (DAS-28) sowie der patientenzentrierten Outcome-Parameter (HAQ-DI) vor und nach der radiographischen Spitzenprogression bestimmt. Dafür standen alle klinischen und laborchemischen Daten zur Verfügung, welche im Laufe der Beobachtungsperiode erhoben worden waren.

Auf Boden dieser Datengrundlage erfolgte eine polynomiale Interpolation des radiographischen respektive klinischen Verlaufes mithilfe einer LOESS-Funktion (local polynomial regression fitting). Verwendet wurde dabei die Programmiersprache R (Version 3.2.5, R Core Team, 2013) mit dem Package „ggplot2“ und ein Glättungsfaktor (span) von 0.75. Diese Kurven wurden deskriptiv analysiert.

3.6 Analyse des Medikamentengebrauches vor und nach der radiographischen Spitzenprogression

Für jede der vier Progressionsgruppen wurde der prozentuale Anteil der Patienten erhoben, welcher ein Jahr vor, ein Jahr nach und während dem Zeitpunkt der radiographischen Spitzenprogression ein Medikament aus den Kategorien Biologika-Therapie, Basistherapeutika oder DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) eingenommen hatte. Die Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt ein Jahr vor respektive ein Jahr nach der radiographischen Spitzenprogression wurden mit dem McNemar-Test berechnet, das Signifikanzniveau wurde bei 0.05 angesetzt.

4. Resultate

4.1 Verteilung der Patienten auf vier Gruppen gemäß der radiographischen Spitzenprogression

In der SCQM-Datenbank waren zum Zeitpunkt der Abfrage 7'109 Patienten mit 25'009 Röntgenbildern erfasst, woraus für die vorliegende Analyse 4'033 Patienten mit 13'914 Röntgenbildern ausgewählt wurden (Abbildung 2). Die Patienten wurden gemäß ihrer individuellen radiographischen Spitzenprogression in vier Gruppen eingeteilt. Die Mehrheit der Patienten ($n=3'049$, 76%) befand sich in der Gruppe mit der tiefsten radiographischen Spitzenprogression (zwischen 0 und ≤ 10 Punkte Ratingen-Score/Jahr, Gruppe 1). 773 Patienten wiesen eine radiographische Spitzenprogression zwischen 10 und ≤ 20 Punkte pro Jahr auf (Gruppe 2), gefolgt von 150 Patienten mit einer radiographischen Spitzenprogression zwischen 20 und ≤ 30 Punkte pro Jahr (Gruppe 3). Nur 1.5% aller Patienten ($n=61$) befanden sich in der Gruppe mit der höchsten radiographischen Spitzenprogression von mehr als 30 Punkten/Jahr (Gruppe 4). Die Verteilung der Patienten ist in Abbildung 3 dargestellt.

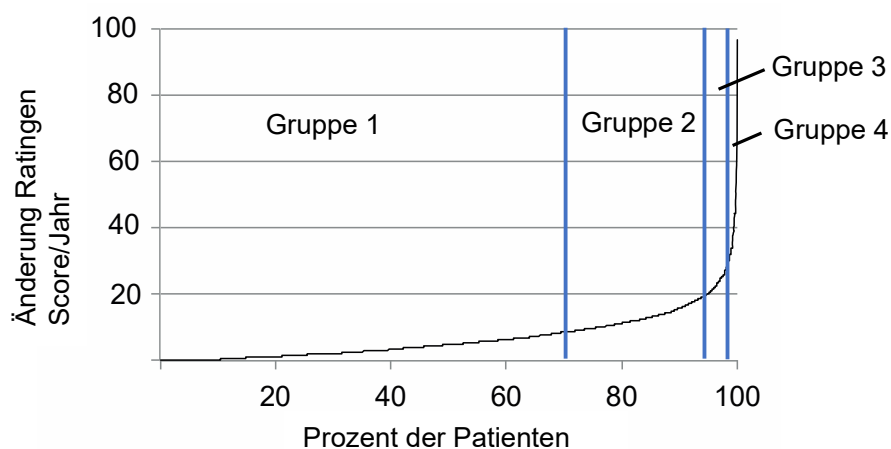


Abbildung 3: Verteilung der radiographischen Spitzenprogression. Für jeden Patienten wurde die individuell höchste radiographische Progression (radiographische Spitzenprogression) berechnet, indem von zwei aufeinanderfolgenden Röntgenbildern die Differenz des Erosionsscores (Ratingen-Score) durch die Zeit zwischen diesen beiden Röntgenbildern geteilt worden ist. Die Verteilung der radiographischen Spitzenprogression ist aufgetragen.

4.2 Anzahl und zeitlicher Abstand zwischen den einzelnen Röntgenbildern

Gemäß Vorgabe der SCQM-Datenbank sollte spätestens alle 12 Monate eine konventionell-radiographische Röntgenaufnahme der Hände und Füße durchgeführt werden, bei klinischer Änderung kann dies nach Maßgabe des behandelnden Arztes auch vorgezogen werden. In der Patientengruppe mit der tiefsten radiographischen Progression (Gruppe 1) war das Intervall zwischen den einzelnen Röntgenbildern mit durchschnittlich 552 Tagen verglichen mit den anderen Gruppen am längstens bei einer insgesamt hohen Standardabweichung. Die höchste Anzahl Röntgenbilder pro Patient fand sich in der Gruppe mit der höchsten radiographischen Progression (Gruppe 4) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Zeitintervalle zwischen den Röntgenbildern und deren Anzahl pro Patient, jeweils Mittelwerte pro Gruppe sowie Standardabweichung (SA) in Anzahl Tagen resp. Anzahl Bilder

	Intervall (Tage) zwischen den Röntgenbildern (SA)	Röntgenintervall (Tage) vor der Spitzenprogression (SA)	Anzahl Röntgenbilder pro Patient (SA)
Gruppe 1	552.2 (415.4)	575.5 (437.0)	4.5 (2.5)
Gruppe 2	473.2 (357.3)	381.7 (172.6)	6.6 (3.4)
Gruppe 3	440.7 (318.9)	340.3 (117.7)	7.7 (4.1)
Gruppe 4	438.8 (248.9)	330.5 (100.6)	7.8 (4.2)
Alle Gruppen	521.9 (349.3)	524.7 (397.0)	5.1 (3.0)

Die Gruppen beziehen sich auf das Ausmaß der radiographischen Spitzenprogression, für Details siehe Text

4.3 Absolute Werte der radiographischen Progression im Krankheitsverlauf

Die Patienten wurden aufgrund der Höhe der radiographischen Spitzenprogression in vier Gruppen aufgeteilt. Betrachtet man das durchschnittliche absolute Ausmaß der radiographischen Progression, welches in den einzelnen Gruppen am Ende des Beobachtungszeitraumes erreicht wurden – also die Durchschnittswerte der Ratingen-Scores des jeweils letzten dokumentierten konventionell-radiologischen Röntgenbildes jedes Patienten innerhalb einer Gruppe – so zeigt sich, dass mit zunehmender Höhe der radiographischen Spitzenprogression auch das absolute Destruktionsausmaß zunahm: die Patienten der Gruppe 1 wiesen am Ende des Beobachtungszeitraumes einen durchschnittlichen Ratingen-Score von 21 Punkten

auf, die Patienten der Gruppe 2 von 41 Punkten, die Patienten der Gruppe 3 von 57 Punkten und die Patienten der Gruppe 4 von 88 Punkten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittelwerte des letzten dokumentierten Ratingen Scores im Krankheitsverlauf mit Standardabweichung (SA)

Gruppe	Ratingen Score (SA)
Gruppe 1	21.3 (26.2)
Gruppe 2	40.6 (33.3)
Gruppe 3	57.0 (37.2)
Gruppe 4	88.0 (41.2)
Alle	27.3 (31.0)

Angegeben sind die Mittelwerte der jeweils letzten dokumentierten Ratingen Scores im Krankheitsverlauf, berechnet für jede Gruppe und die Gesamtkohorte. Die Gruppen beziehen sich auf das Ausmaß der radiographischen Spitzenprogression.

4.4 Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der radiographischen Spitzenprogression

Die Patientencharakteristika der vier Patientengruppen zum Zeitpunkt des Auftretens der radiographischen Spitzenprogression sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Allgemeine Basischarakteristika:

- Das mediane Alter befand sich zwischen 57.6 und 61.6 Jahren bei einem in allen Gruppen bestehenden hohen Frauenanteil – dieser lag zwischen 76.3 und 80.3% mit einer Tendenz zu einem höheren Frauenanteil mit zunehmender radiographischer Spitzenprogression.
- Bezüglich des BMI (Body Mass Index) bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Progressionsgruppen mit Werten zwischen 24.4 und 25.0.
- Die mediane Zeitdauer zwischen dem Symptombeginn und dem Auftreten der radiographischen Spitzenprogression vergrößerte sich mit zunehmender Progressionsgruppe: in der Gruppe 1 betrug diese Zeitspanne 7.5 Jahre, während sie in der Gruppe 4 mit 18.2 Jahren mehr als doppelt so hoch war. Analog verhielt sich die Zeitdauer zwischen Diagnosestellung und dem Auftreten der radiographischen Spitzenprogression mit 6.0 Jahren in der Gruppe 1 respektive 16.9 Jahren in der Gruppe 4.

Laborchemische Basischarakteristika:

- Die laborchemischen Entzündungsparameter zeigten einen Trend zugunsten einer höheren Aktivität in den hohen Progressionsgruppen: während der mediane Wert der Blutsenkungsreaktion (BSR) in der Gruppe 1 12.0 mm/h betrug, stieg dieser mit zunehmender Progressionsgruppe auf 16.0, 18.0 resp. 20.0 mm/h. In eine ähnliche Richtung tendierten die medianen Werte des C-Reaktiven Proteins (CRP), welche in den Progressionsgruppen 1-3 zwar zwischen 5.0 und 8.0 mg/l undulierten, in der höchsten Progressionsgruppe aber mit 25 mg/l deutlich höher waren als in den tieferen Progressionsgruppen.
- Ein ähnliches Bild ergab die Positivitätsrate der Autoantikörper: während in der Progressionsgruppe 1 lediglich 73.6% der Patienten eine Positivität bezüglich Rheumafaktor (RF) aufwiesen, so stieg dieser Wert auf 90% in der Gruppe 4. Analog dazu betrug die Positivitätsrate bezüglich ACPA (Anti Citrullinated Peptide/Protein Antibodies) in der Gruppe 1 66.8% versus 82.1% in der Gruppe 4.

Klinische Charakteristika und Selbsteinschätzung:

- Die Anzahl geschwollener Gelenke zum Zeitpunkt der radiographischen Spitzenprogression betrug median 1 Gelenk in der Progressionsgruppe 1, während in den Gruppen 2 bis 4 jeweils median 3 Gelenke geschwollen waren. Es bestand ein schmerzhaftes Gelenk in der Gruppe 1, in den Gruppen 2 bis 4 waren es jeweils zwei schmerzhafte Gelenke.
- Auch die medianen DAS-28-Werte waren in der Gruppe 1 mit 2.9 Punkten am tiefsten, während sie in den Gruppen 2 bis 4 zwischen 3.4 und 3.6 Punkte betragen, was einer höheren Entzündungsaktivität entspricht.
- Bei den Werten des RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index) ließ sich kein Trend ausmachen, der Wert unduliert zwischen 2.2 und 2.6 Punkten. Analog verhielt es sich mit den Ergebnissen des HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) mit Werten zwischen 0.5 und 0.8 Punkten.
- Während sich im psychischen Bereich des SF-36 (Short Form 36 Survey) ebenfalls keine augenfälligen Unterschiede zwischen den Progressionsgruppen zeigten (Werte zwischen 49.7 und 52.0 Punkten), ergab sich im physischen Bereich eine Tendenz zu stärkeren körperlichen Einschränkungen (39.5 Punkte in der Gruppe 1 versus 35.0 Punkte in der Gruppe 4).
- Die Global- sowie die Schmerzeinschätzung der Patienten betrug in allen Gruppen median 3 Punkte (ausnämlich einer einzigen Abweichung in der Progressionsgruppe 2, bei der die Schmerzeinschätzung 2 Punkte betrug).

Tabelle 11: Basischarakteristika in Abhängigkeit der Höhe der radiographischen Spitzenprogression. Angegeben sind jeweils die Mediane mit Interquartilsabstand [IQR] respektive Prozentwerte (%)

Gruppe (maximaler Anstieg Ratingen-Score pro Jahr)	Gruppe 1 (0-<10)	Gruppe 2 (10-<20)	Gruppe 3 (20-<30)	Gruppe 4 (≥30)
Anzahl	3047	773	150	61
Alter (Jahre)	57.6 [48.0, 66.1]	61.6 [53.3, 69.0]	61.5 [52.4, 70.1]	59.6 [52.2, 68.5]
Weibliches Geschlecht (%)	76.3	75.0	75.3	80.3
Zeit seit Diagnosestellung (Jahre)	6.0 [3.0, 11.9]	8.2 [4.1, 15.8]	11.4 [5.3, 18.4]	16.9 [10.8, 22.4]
Zeit seit Symptombeginn (Jahre)	7.5 [3.9, 13.9]	9.7 [5.5, 17.8]	13.6 [6.9, 21.5]	18.2 [13.3, 22.6]
Rheumafaktor positiv (%)	73.6	80.0	88.9	90.0
ACPA positiv (%)	66.8	73.4	74.3	82.1
Körpergewicht (kg)	68.0 [60.0, 79.0]	67.0 [58.0, 79.0]	65.0 [58.0, 77.0]	63.0 [56.0, 75.0]
BMI	25.0 [22.2, 28.4]	24.8 [21.6, 28.1]	24.4 [21.8, 28.2]	24.5 [20.6, 27.2]
Anzahl geschwollener Gelenke (gezählt 28)	1.0 [0.0, 4.0]	3.0 [0.0, 7.0]	3.0 [1.0, 7.0]	3.0 [1.0, 7.0]
Anzahl schmerzhafter Gelenke (gezählt 28)	1.0 [0.0, 4.0]	2.0 [0.0, 5.0]	2.0 [0.0, 5.0]	2.0 [0.0, 4.0]
BSR (mm/h)	12.0 [6.0, 22.0]	16.0 [9.0, 29.0]	18.0 [10.0, 30.0]	20.0 [12.0, 34.0]
CRP (mg/l)	5.0 [2.0, 8.0]	8.0 [3.0, 10.0]	5.0 [2.8, 8.0]	25.0 [8.8, 47.5]
Entzündungsaktivität (letzte 6 Monate, RADAI)	3.0 [2.0, 5.0]	3.0 [2.0, 5.0]	3.0 [2.0, 5.0]	4.0 [2.0, 5.0]
Globaleinschätzung Patient	3.0 [1.0, 5.0]	3.0 [1.0, 5.0]	3.0 [1.0, 5.0]	3.0 [2.0, 4.0]
Schmerzeinschätzung Patient	3.0 [1.0, 5.0]	2.0 [1.0, 5.0]	3.0 [1.0, 5.0]	3.0 [1.0, 5.0]
DAS-28	2.9 [2.1, 3.9]	3.4 [2.5, 4.5]	3.6 [2.7, 4.7]	3.5 [2.9, 4.2]
RADAI	2.4 [1.0, 4.2]	2.2 [1.2, 4.0]	2.6 [1.4, 4.4]	2.3 [1.4, 3.9]
HAQ-DI	0.8 [0.3, 1.4]	0.5 [0.1, 1.0]	0.6 [0.1, 1.3]	0.6 [0.3, 1.3]
SF-36, psychischer Bereich	51.7 [40.4, 57.9]	52.0 [40.0, 57.3]	49.7 [43.5, 55.9]	50.2 [46.0, 57.7]
SF-36, physischer Bereich	39.5 [30.7, 49.0]	37.7 [29.1, 47.1]	35.0 [28.7, 46.2]	35.0 [25.0, 42.8]
Raucherstatus (aktuell/ehemalig/nie) (%)	22.3 / 31.6 / 46.1	19.3 / 30.9 / 49.7	34.6 / 11.5 / 63.8	25.0 / 12.5 / 62.5

Abkürzungen: ACPA: Anti Citrullinated Peptide/Protein Antibodies, BMI: Body Mass Index, BSR: Blutsenkungsreaktion, CRP: C Reaktives Protein, RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index, DAS-28: Disease Activity Index 28, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, SF-36: Short Form 36 Survey.

4.5 Zeitpunkt des Auftretens der radiographischen Spitzenprogression während des Beobachtungszeitraumes

Der Zeitpunkt des Auftretens der radiographischen Spitzenprogression im Verlaufe des Beobachtungszeitraumes wurde in den einzelnen Gruppen analysiert und in einem Balkendiagramm wurde für jede Gruppe aufgetragen, wie viele Patienten im entsprechenden Jahr die radiographische Spitzenprogression erreichten (Abbildung 4). Das Auftreten der Spitzenprogression über die Zeit war für die Gruppen 1 und 2 während der gesamten Beobachtungszeit in etwa gleichmäßig verteilt.

Demgegenüber fand die letzte radiographische Spitzenprogression der Gruppe 3 am 1. November 2012 statt, die letzte Spitzenprogression der Gruppe 4 wurde am 11. Dezember 2012 dokumentiert. Es zeigt sich also eine tendenzielle Abnahme des Auftretens der hohen radiographischen Progressionen im Laufe der Zeit.

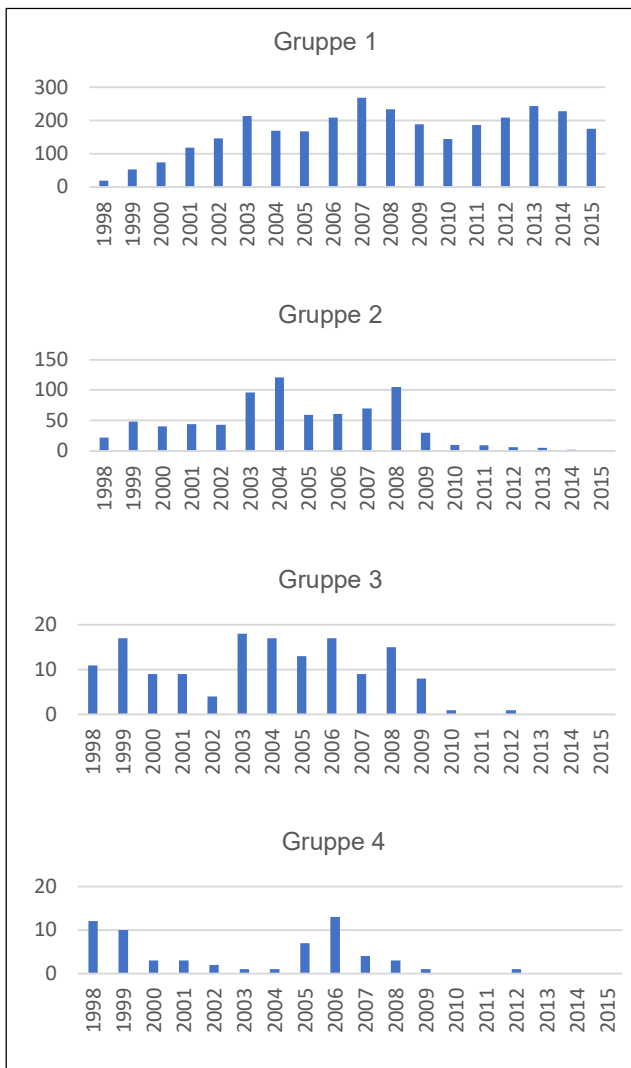


Abbildung 4: Zeitpunkt des Auftretens der radiographischen Spitzenprogression. Für jede Gruppe ist aufgetragen, wie viele Patienten im entsprechenden Jahr die individuelle radiographische Spitzenprogression erreicht haben. (Gruppe 1-4: 0-≤10, 10-≤20, 20-≤30 und >30 Punkte Ratingen Score pro Jahr)

4.6 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung unterscheidet sich zwischen den vier Gruppen deutlich: Der mediane Zeitpunkt der Diagnose der RA erfolgte in der Gruppe mit der höchsten radiographischen Spitzenprogression (Gruppe 4) Mitte der Achtzigerjahre, bei der Gruppe mit der tiefsten radiographischen Spitzenprogression (Gruppe 1) wurde die Diagnose erst kurz vor der Jahrtausendwende gestellt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Medianes Datum der Diagnose RA

Gruppe	Diagnosedatum, Median	25%/75%-Quartile	Minimum/Maximum
Gruppe 1	15.7.2001	15.6.1995/15.4.2006	1.1.1947/1.11.2014
Gruppe 2	1.5.1996	15.1.1989/30.6.2000	15.2.1956/1.2.2008
Gruppe 3	22.2.1992	15.1.1986/7.8.1997	15.4.1953/15.6.2007
Gruppe 4	1.10.1985	15.1.1980/1.1.1992	15.2.1949/1.1.2004

Eingeteilt aufgrund der Höhe der radiographischen Spitzenprogression (Gruppe 1-4: 0-≤10, 10-≤20, 20-≤30 und >30 Punkte Ratingen Score pro Jahr)

4.7 Der radiographische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression

Der extrapolierte Verlauf der radiographischen Progression vor und nach der radiographischen Spitzenprogression bezüglich der einzelnen Progressionsgruppen ist in Abbildung 5A abgebildet. Sowohl im Vorfeld der radiographischen Spitzenprogression als auch danach sank in allen Gruppen das Ausmaß der jährlichen radiographischen Progression. Dabei scheint es eine Tendenz zu geben, dass die Differenz zwischen der radiographischen Progression im Vorfeld der radiographischen Spitzenprogression und der radiographischen Spitzenprogression selbst sich mit den zunehmenden Progressionsgruppen vergrößert. Einen ähnlichen Effekt lässt sich im Nachgang der radiographischen Spitzenprogression beobachten: tendenziell fiel die radiographischen Progression nach der radiographischen Spitzenprogression in den hohen Progressionsgruppen deutlicher ab als bei den tiefen Progressionsgruppen.

4.8 Der klinische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression

Die Werte des DAS-28 als Ausdruck der Krankheitsaktivität waren tendenziell vor der radiographischen Spitzenprogression in allen Patientengruppen höher als danach (Abbildung 5B); nach Erreichen der radiographischen Spitzenprogression sanken die DAS-28-Werte ab. Die Werte des HAQ-DI zeigten keine auffälligen Unterschiede vor und nach Erreichen der radiographischen Spitzenprogression in den Gruppen 1-3, stiegen aber nach der radiographischen Spitzenprogression in der Gruppe 4 (Abbildung 5C).

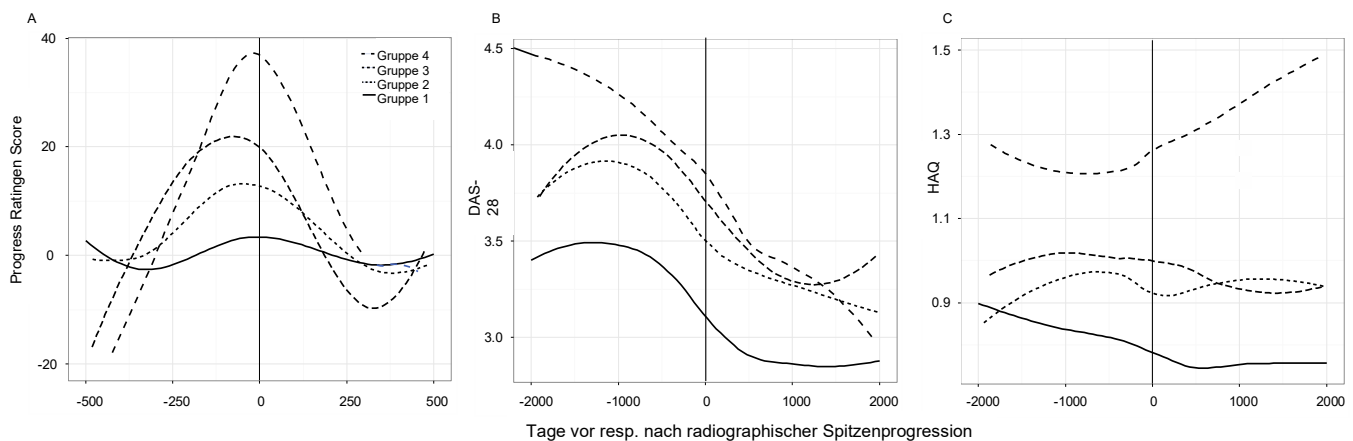


Abbildung 5: Analyse der radiographischen Progression (A), Werte DAS-28 (B) und HAQ-DI (C) vor und nach der radiographischen Spitzenprogression. Die Aufteilung in die Gruppen 1-4 erfolgte abhängig von der Höhe der radiographischen Spitzenprogression (Gruppe 1-4: 0-≤10, 10-≤20, 20-≤30 und >30 Punkte/Jahr).

Abkürzungen: DAS-28: Disease Activity Score 28, HAQ: Health Assessment Questionnaire-Disability Index

4.9 Die medikamentöse Therapie vor, während und nach der radiographischen Spitzenprogression

In den vier Gruppen wurde die medikamentöse Therapie analysiert bezüglich des Gebrauches von Glukokortikoiden, DMARDs sowie Biologika ein Jahr vor, während, sowie ein Jahr nach der radiographischen Spitzenprogression. Der prozentuale Anteil der Patienten, welche zu den jeweiligen Zeiten eines der drei Medikamentenkategorien eingenommen hatte, ist in der Tabelle 13 angegeben und in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

Hierbei zeigte sich, dass in allen Gruppen der Anteil der Patienten, welche eine Biologika-Therapie einnahmen, signifikant gestiegen ist, wenn die Zeitpunkte ein Jahr vor respektive 1 Jahr nach der Spitzenprogression miteinander verglichen werden. Dem gegenüber war bei dem Gebrauch von Glukokortikoiden kein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (in der Gruppe 1 sogar eine Reduktion desselben). Bezüglich der DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) bestand ein signifikanter Anstieg in den Gruppen 1, 2 und 4, in der Gruppe 3 zeigte sich lediglich ein nicht signifikanter Trend in Richtung häufigeren Gebrauch.

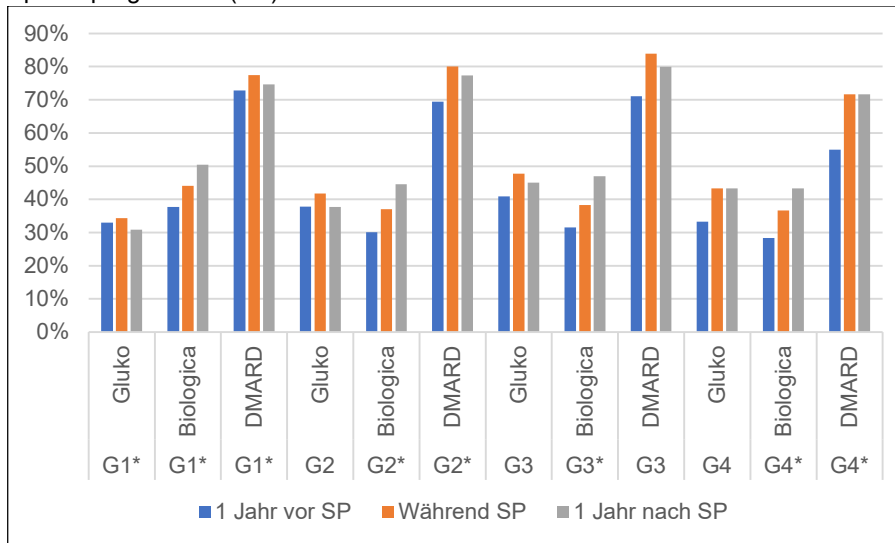
Tabelle 13: Medikamentöse Therapie vor, während und nach der radiographischen Spitzenprogression. Für die Progressionsgruppen 1 bis 4 ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, welche zum entsprechenden Zeitpunkt ein Medikament aus der entsprechenden Kategorie eingenommen hatte.

Gruppe	Medikament	1 Jahr vor SP (%)	Während SP (%)	1 Jahr nach SP (%)	p-Wert
Gruppe 1	Gluko	33.0	34.3	30.9	0.0077*
	Biologica	37.7	44.1	50.5	<0.0001*
	DMARD	72.9	77.5	74.7	0.041*
Gruppe 2	Gluko	37.9	41.8	37.7	1
	Biologica	30.1	37.0	44.6	<0.0001*
	DMARD	69.5	80.0	77.4	<0.0001*
Gruppe 3	Gluko	40.9	47.7	45.0	0.39
	Biologica	31.5	38.3	47.0	0.0003*
	DMARD	71.1	83.9	79.9	0.055
Gruppe 4	Gluko	33.3	43.3	43.3	0.24
	Biologica	28.3	36.7	43.3	0.0077*
	DMARD	55.0	71.7	71.7	0.024*

*:p<0.05, berechnet mit dem McNemar-Test

Abkürzungen: SP: Spitzenprogression, Gluko: Glukokortikoid, DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drug

Abbildung 6: Medikamentöse Therapie vor, während und nach der radiographischen Spitzenprogression (SP).



Abkürzungen: Gluko: Glukokortikoide, DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drugs, G: Gruppe
 *:p<0.05, berechnet mit dem McNevar-Test

5. Diskussion

5.1 Die individuell höchste radiographische Progression im Krankheitsverlauf (radiographische Spitzenprogression)

Das Auftreten hoher radiographischer Progression ist generell selten

Insgesamt war das Auftreten einer hohen radiographischen Progression selten: nur 1.5% der Patienten befanden sich in der Gruppe mit der höchsten jährlichen radiographischen Progression von mehr als 30 Punkten Ratingen-Score (Gruppe 4), während bei 76% der Patienten die jährliche radiographische Progression stets weniger als 10 Punkte betrug (Gruppe 1).

Das Auftreten hoher radiographischer Progression ist generell selten – und wird im zeitlichen Verlauf noch seltener

Betrachtet man das Auftreten der radiographischen Spitzenprogressionen im zeitlichen Verlauf, so zeigt sich, dass die – wie oben beschrieben generell schon selten auftretenden – hohen radiographischen Spitzenprogressionen in den letzten Jahren des Beobachtungszeitraumes immer seltener vorgekommen waren: zwischen 2010 und 2016 trat bei lediglich zwei Patienten eine jährliche radiographische Progression auf, die höher als 30 Punkte Ratingen Score betrug (Abbildung 4).

Ein Grund dieses erfreulichen Rückganges der hohen radiographischen Spitzenprogressionen während der letzten Jahre könnten die mittlerweile immer zahlreicheren therapeutisch-medikamentösen Optionen und verbesserten therapeutischen Strategien in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis sein. Dazu passend zeigte sich in allen Progressionsgruppen eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteiles derjenigen Patienten, welche ein Jahr nach der radiographischen Spitzenprogression eine Biologikatherapie einnehmen, verglichen mit einem Jahr vor der radiographischen Spitzenprogression (Tabelle 13 und Abbildung 6). Die Frage, ob diese Zunahme in der Häufigkeit der Verschreibung der Biologika tatsächlich durch die jeweils zwischenzeitlich stattgehabte radiographische Progression bedingt ist oder generell die immer häufigere Verwendung von Biologika

bei Patienten mit rheumatoider Arthritis widerspiegelt, lässt sich anhand dieser Daten nicht konklusiv beantworten.

Ebenfalls für einen Effekt der zunehmend besseren medikamentös-therapeutischen Optionen spricht, dass ein deutlicher Unterschied bestand in Bezug auf den durchschnittlichen Zeitpunkt der Diagnose der rheumatoiden Arthritis: in der höchsten Progressionsgruppe (Gruppe 4) wurde die Diagnose median Mitte der Achtzigerjahre – also vor der Ära der Biologika – gestellt, während der mediane Diagnosezeitpunkt in der tiefsten Progressionsgruppe (Gruppe 1) kurz vor der Jahrtausendwende datiert (Tabelle 12). Die Wahrscheinlichkeit ist also hoch, dass den Patienten mit einer hohen radiographischen Spitzenprogression in den ersten Krankheitsjahren weniger therapeutische Optionen zur Verfügung gestanden haben als den Patienten mit einer tieferen Spitzenprogression, bei welchen die Diagnose mit einer hohen Wahrscheinlichkeit bereits in der Ära der Biologika gestellt worden ist.

Einordnung der vorliegenden Daten in Bezug auf die im Kapitel 2.1 beschriebenen Studien zum Verlauf der radiographischen Progression

Da die beschriebenen Studien methodisch unterschiedlich aufgebaut sind, sind sie nur eingeschränkt vergleichbar. Im Gegensatz zu *Sharp et al.*¹⁹ zeigte sich der Verlauf der radiographischen Progression der Patienten aus der SCQM-Kohorte nicht linear – sowohl vor dem Erreichen der radiographischen Spitzenprogression als auch danach kam es jeweils wieder zu Phasen einer geringeren jährlichen ossären Destruktion. *Lindqvist et al.*²⁰ sowie *Wick et al.*²¹ postulierten eine schnellere radiographische Progression in den frühen Krankheitsjahren. Es wäre eine spannende Frage, ob die radiographische Spitzenprogression der SCQM-Kohorte ebenfalls früh im Krankheitsverlauf auftritt. Allerdings lassen schon die beiden in Abbildung 1 beispielhaft angeführten Patienten große interindividuelle Unterschiede vermuten: bei Patient A zeigte sich die höchste radiographische Progression während des ersten, bei Patient B während des vierten Krankheitsjahres. Insofern würde ein Durchschnittswert dem individuellen Krankheitsverlauf kaum gerecht werden und deshalb wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf eine Berechnung desselben verzichtet. Der Ansatz von *Park et al.*²² mit dem Beschreiben von unterschiedlichen Mustern der radiographischen Progression scheint die Realität der interindividuellen Unterschiede am besten abzubilden.

Zu beachten ist ferner, dass bei 2'175 Patienten keinerlei radiographisch Progression stattgefunden hat. Da bei diesen Patienten per Definition keine radiographische Spitzenprogression berechnet werden kann, wurden deren Daten für die vorliegende Arbeit ausgeschlossen (vergleiche Abbildung 2). Vergegenwärtigt man sich die Veränderungen der Basischarakteristika von der Gruppe 4 bis zur Gruppe 1, ist zu erwarten, dass die Patienten mit keinerlei radiographischer Progression noch tiefere klinische Entzündungszeichen aufweisen würden als die Gruppe 1.

5.2 Besondere Beachtung der Patienten mit hoher radiographischer Progression

Bestätigung der Prädiktoren für eine hohe radiographische Progression

Verglichen mit den in diversen Studien bereits umfangreich dokumentierten prognostischen Faktoren bezüglich der radiographischen Progression bei rheumatoider Arthritis³³ zeigten sich in vorliegender Arbeit keine neuen Erkenntnisse. Die Patienten mit der höchsten radiographischen Spitzenprogression (Gruppe 4)

- wiesen zum Zeitpunkt der radiographischen Spitzenprogression eine höhere laborchemische Entzündungsaktivität auf
- hatten in höherem Ausmaße eine Positivität von Rheumafaktor und ACPA

Bemerkenswerterweise widerspiegelte sich diese erhöhte laborchemische Aktivität nur bedingt mit den subjektiven Selbsteinschätzungen der Patienten. So zeigte sich weder in den Werten des RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index) als auch in den Ergebnissen des HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) eindeutige Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt der radiographischen Spitzenprogression. Lediglich im physischen Bereich des SF-36 (Short Form 36 Survey) zeigte sich eine Tendenz zu stärkeren körperlichen Einschränkungen in der Progressionsgruppe 4.

Vergleich des Ansatzes der radiographischen Spitzenprogression mit der Bestimmung der radiographischen Progression zu einem definierten Zeitpunkt

Es ist anzumerken, dass die vorliegende Arbeit im Gegensatz zu den angeführten Studien die Patienten mit hoher radiographischer Progression nicht aufgrund eines absoluten Wertes nach einer bestimmten Zeitdauer definiert, sondern bezüglich der höchsten jährlichen Progression im Krankheitsverlauf – der radiographischen Spitzenprogression. Das kann bedeuten, dass ein Patient mit einem höheren absoluten radiographischen Destruktionswert, welcher aber jährlich nur eine moderate Progression aufweist, unter Umständen in einer tieferen Gruppe eingeteilt wird als ein Patient, bei welchem zwar eine einmalige starke Progression stattgefunden hat, dessen absoluter Destruktionsscore aber am Ende des Beobachtungszeitraumes tiefer ist. Illustriert sei dies anhand zweier Patienten aus der SCQM-Kohorte, deren radiologische Verläufe in Abbildung 7 dargestellt sind: Patient C weist einen hohen absoluten Progressionsscore auf. Da die maximale jährliche Progression aber 30 Punkte Ratingen Score nicht überschreitet, wird er der Gruppe 3 zugerechnet. Patient D erreicht im Vergleich zu Patient C einen tieferen absoluten Score, wird aber durch einen einmaligen starken Anstieg der Gruppe 4 zugeteilt.

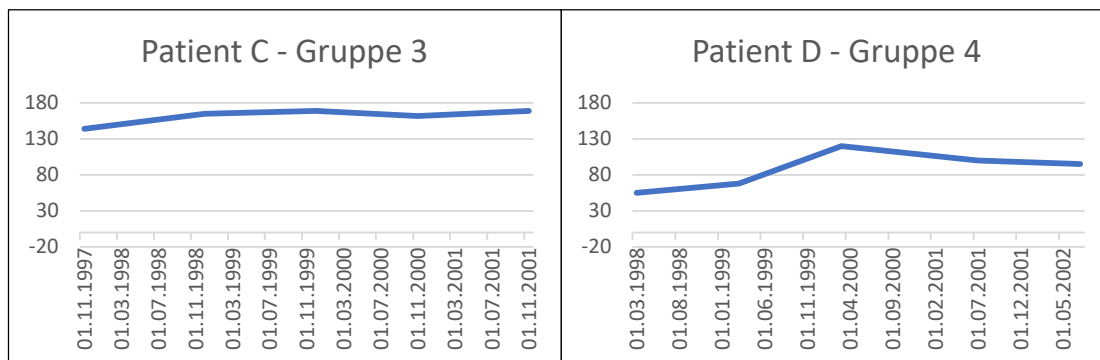


Abbildung 7: Radiographischer Verlauf zweier Patienten aus der SCQM-Kohorte. Patient C wird trotz hohem absoluten Destruktionswert einer tieferen Gruppe zugeteilt als Patient D. Erläuterungen siehe Text.

Nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patient C eine ebenfalls hohe radiographische Progression durchlaufen hat, welche aber vor dem Einschluss in die SCQM-Kohorte stattgefunden hat und deshalb nicht erfasst worden ist.

Trotz dieses Umstandes scheinen die zwei unterschiedlichen Herangehensweisen – die Berechnung der höchsten jährlichen Spitzenprogression und das Berechnen eines absoluten Destruktionswertes nach einer bestimmten Zeitspanne – miteinander zu korrelieren. Dies zeigt sich insbesondere anhand zweier Ergebnisse:

- Die Patienten mit einer höheren radiographischen Spitzenprogression wiesen gleichzeitig auch höhere durchschnittliche absolute Progressionswerte am Ende des Beobachtungszeitraumes auf verglichen mit den Patienten mit einer tieferen radiographischen Spitzenprogression (Tabelle 10).
- Zentrale Prädiktoren einer ossären Destruktion – erhöhte Entzündungsaktivität, Positivität für Rheumafaktor und ACPA – zeigten sich sowohl in der vorliegenden Arbeit, welche die Patienten aufgrund der radiographische Spitzenprogression einteilte, als auch in den zitierten Studien, welche von einem absoluten Wert nach einer bestimmten Zeitdauer ausgingen.

Somit scheinen beide Ansätze eine Berechtigung zu haben.

Die Erweiterung der therapeutischen Optionen seit Beginn des Zeitalters der Biologika führte erfreulicherweise zu einer Verbesserung der klinischen Entzündungsaktivität und einer Verminderung der radiographischen Destruktion. Vor diesem Hintergrund ist verständlich, dass im Rahmen von randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien das Ausmaß der radiographischen Progression zu einem vorgegebenen Zeitpunkt objektiviert werden muss und die Durchschnittswerte der Patienten der Standardtherapie verglichen mit einer neuen therapeutischen Option im Vordergrund stehen (vergleiche hierzu die entsprechenden Zusammenfassungen im Kapitel 2.2.1). Zwei Aspekte rücken dadurch naturgemäß etwas in den Hintergrund:

- Auch wenn durch eine medikamentöse Intervention ein durchschnittlicher Rückgang der radiographischen Progression erreicht werden kann, ist damit nicht ausgeschlossen, dass es bei einzelnen Patienten dennoch zu hohen radiographischen Destruktionen kommt. Da diese selten sind – und wie anhand der SCQM-Kohorte demonstriert, erfreulicherweise seltener zu werden scheinen – wird deren Existenz in den aktuellen randomisiert kontrollierten Studien kaum oder gar nicht erfasst. Da hohe radiographische Progressionen sowohl für den individuellen Patienten als auch für die Gesellschaft eine erhebliche Belastung

darstellen kann, wäre das Wissen um die Anzahl der Patienten mit einer hohen radiographischen Progression durchaus von Interesse.

- Durch den nicht in jedem Fall linearen Verlauf der radiographischen Destruktion besteht die Möglichkeit, dass durch die Messung des ossären Schadens zu einem definierten Zeitpunkt (bei den meisten Interventionsstudien nach einem Jahr) eine radiographische Progression, welche erst später im Krankheitsverlauf auftritt, nicht erfasst wird.

Durch den in dieser Arbeit gewählten Ansatz der Berechnung der individuell höchsten jährlichen radiographischen Spitzenprogression kann die Anzahl der Patienten mit einer hohen radiographischen Progression erfasst werden, unabhängig von dem Zeitpunkt des Auftretens derselben.

Auftreten von radiographischer Verbesserung

Analog zu den im Kapitel 2.2.2 zusammengefassten Studien kam es auch bei einigen Patienten der SCQM-Kohorte zu einer Verbesserung des Ratingen-Scores im Verlauf (als Beispiel sei hier auf den radiologischen Verlauf von Patient D in Abbildung 7 verwiesen). Durch die Fokussierung auf die radiographische Progression wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Auftreten von ossärer Verbesserung nicht genauer quantifiziert, wäre aber eine interessante Aufgabestellung für weiterführende Studien.

5.3 Der klinische und radiographische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression

5.3.1 Der radiographische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression

Dass der radiographische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression kleiner ist als die radiographische Spitzenprogression selbst, ergibt sich aus der Definition derselben als höchste radiographische Progression während des gesamten Krankheitsverlaufes. Erwähnenswert scheint dennoch, dass die Progression vor und nach der radiographischen Spitzenprogression jeweils

deutlich kleiner zu sein scheint als die radiographische Spitzenprogression selbst – dass die Spitzenprogression also tatsächlich eher als «Ausschlag» nach oben zu verstehen ist und weniger als eine nur leicht akzentuierte Fortführung einer kontinuierlichen radiographischen Verschlechterung. Am stärksten zeigte sich dieser Effekt in der Gruppe mit der höchsten radiographischen Spitzenprogression (Gruppe 4).

5.3.2 *Der klinische Verlauf vor und nach der radiographischen Spitzenprogression*

Der radiographischen Spitzenprogression ging tendenziell, gemessen anhand des Disease Activity Score 28 (DAS-28), eine erhöhte klinische und laborchemische Aktivität voraus, nach der Spitzenprogression sank dieser Aktivitätsparameter. Dieser Effekt zeigte sich in allen Gruppen, am ausgeprägtesten war er in derjenigen mit der höchsten radiographischen Spitzenprogression (Gruppe 4). Dieser Befund steht in Einklang mit der Arbeit von *Welsing et al.*³⁴, in welcher eine Korrelation zwischen einer erhöhten klinischen Entzündungsaktivität und der jeweils nachfolgenden radiographischen Progression festgestellt worden ist. Angesichts der Tatsache, dass ein Jahr nach Auftreten der radiographischen Spitzenprogression der Anteil der Patienten, welche unter einer Biologikatherapie stehen, signifikant höher war als ein Jahr vor der Spitzenprogression, könnte auch die ausgebaute medikamentöse Therapie eine Rolle im Rückgang der Entzündungsaktivität spielen.

Bemerkenswerterweise fand der Wechsel von hohen zu tieferen DAS-28-Werten keine Entsprechung im Health-Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), einem Patienten-zentrierten Fragebogen zu funktionellen Einschränkungen im Alltag. In den Gruppen 1 bis 3 zeigten sich vor und nach der radiographischen Spitzenprogression keine relevanten Unterschiede im HAQ-DI, lediglich in der Gruppe 4 fand sich eine Verschlechterung bezüglich der alltagsrelevanten Handlungen. Dieser Befund erstaunt, da eine erhöhte Gelenkdestruktion auch alltagsrelevante Einschränkungen erwarten lassen würden. Ein Erklärungsversuch könnte in der Langsamkeit der radiographischen Destruktion bestehen, die es den Patienten erlaubt, sich in ihrem Alltag auf die neuen Limitationen einzustellen und somit keine Veränderungen im HAQ-DI erfasst werden. Einzig in der höchsten Progressionsgruppe (Gruppe 4) scheinen diese Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichend zu sein.

5.4 Limitationen

Die vorliegende Studie weist diverse Limitationen auf.

Problematik der Gruppenzuordnung anhand der radiographischen Spitzenprogression

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, mit der Einteilung der Patienten aufgrund der individuell höchsten radiographischen Progression dem individuellen radiographischen Verlauf der RA besser gerecht zu werden, als wenn die Progression zu einem vordefinierten Zeitpunkt gemessen worden wäre. Als retrospektive Querschnittstudie war zur Zuordnung in eine der vier Progressionsgruppen einzig die höchste jährliche Progression entscheidend, die übrigen Progressionsraten während des Krankheitsverlaufes wurden dabei nicht in Betracht gezogen. Die potenzielle Problematik davon seien an zwei hypothetischen Patienten veranschaulicht: Ein Patient, welcher während 10 Jahren eine jährliche Progression von 15 Ratingen-Score-Punkten aufwies, wird in dieselbe Gruppe eingeteilt wie ein Patient, dessen jährliche Progression im gleichen Zeitraum lediglich 2 Ratingen-Score-Punkte betrug, der aber während einem der 10 Jahre eine Progression von 15 Ratingen-Score-Punkte aufwies. Ob diese beiden Patienten tatsächlich in der gleichen Progressionsgruppe gelistet werden sollten, lässt sich diskutieren. Die Tatsache, dass sich anhand der gemäß der radiographischen Spitzenprogression eingeteilten Gruppen die bereits gut etablierten Prädiktoren der ossären Destruktion bestätigt haben, lässt aber doch vermuten, dass die gewählte Einteilung klinisch relevant ist.

Problematik der Registerdaten

Da in der vorliegenden Arbeit Registerdaten verwendet wurden, sind die zeitlichen Intervalle der Röntgenbildaufnahmen nicht einheitlich. Obwohl Röntgenbilder mit einem Intervall von unter 180 Tagen ausgeschlossen wurden und die Progression auf eine Jahresprogression normalisiert wurde, können somit gewisse Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

Problematik des Selektions- und Input-Bias

Da die Daten von diversen Klinikern aus der gesamten Schweiz erhoben wurden, kann die Möglichkeit eines Selektions- und Input-Bias nicht ausgeschlossen werden.

Problematik der Interpolation

Der Verlauf der klinischen und radiographischen Verlaufsdaten wurde interpoliert. Dabei wird der Verlauf über alle Patienten hinweg ermittelt und auf Ebene des einzelnen Patienten gehen Informationen verloren. Eine Aussage über Tendenzen innerhalb einer Progressionsgruppe, ist dabei dennoch möglich.

6. Zusammenfassung

Ziel:

In der vorliegenden Arbeit wurden RA-Patienten der SCQM-Kohorte analysiert mit dem Ziel

- die für jeden Patienten die individuell höchste radiographische Progression zu bestimmen («radiographische Spitzenprogression»)
- der besonderen Beachtung der Charakteristika der Patienten mit einer hohen radiographischen Spitzenprogression
- des Betrachtens des klinischen und radiographischen Verlaufes vor und nach der jeweiligen radiographischen Spitzenprogression.

Methode:

Die individuelle radiographische Spitzenprogression wurde ermittelt als Differenz des Ratingen Scores zweier Röntgenbilder, dividiert durch die Zeit zwischen den entsprechenden Bildern. Jeder Patient wurde anhand der individuell höchsten jährlichen radiographischen Progression («radiographische Spitzenprogression») in vier Progressionsgruppen eingeteilt: von einer Progression von 0 bis ≤ 10 Punkten Ratingen-Score pro Jahr (Gruppe 1) bis hin zu einer jährlichen Spitzenprogression von >30 Punkten (Gruppe 4). Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der einzelnen Gruppen wurden deskriptiv analysiert. Der Verlauf von DAS 28 und HAQ-DI vor und nach der radiographischen Spitzenprogression wurde interpoliert, mittels LOESS-Kurven dargestellt und deskriptiv beschrieben.

Resultate:

Von den 4'033 eingeschlossenen Patienten wiesen 3'049 eine radiographische Spitzenprogression kleiner als 10 Punkte Ratingen-Score pro Jahr auf (Gruppe 1), bei 773 Patienten lag sie zwischen 10 und ≤ 20 (Gruppe 2), bei 150 Patienten zwischen 20 und ≤ 30 (Gruppe 3) und bei 61 Patienten über 30 (Gruppe 4).

Im zeitlichen Verlauf nahm das Auftreten von hohen jährlichen radiographischen Progressionen deutlich ab.

Mit zunehmender Höhe der radiographischen Spitzenprogression erhöhten sich zum Zeitpunkt der radiographischen Spitzenprogression die laborchemischen

Entzündungsparameter; auch das Vorliegen von Rheumafaktor und ACPA war in den höheren Progressionsgruppen erhöht.

Die Werte des DAS-28 als Ausdruck der Krankheitsaktivität war vor der radiographischen Spitzenprogression in allen Patientengruppen tendenziell höher als danach.

Diskussion:

Das Auftreten von hohen jährlichen radiographischen Progressionen ist generell selten und scheint im Verlauf über die Zeit seltener zu werden, was möglicherweise Ausdruck der zunehmend besseren therapeutischen Optionen ist. Bezüglich der Gruppe mit der höchsten radiographischen Spitzenprogression bestätigten sich bekannte Prädiktoren für ossäre Destruktion. Vor Auftreten der radiographischen Spitzenprogression zeigte sich tendenziell eine höhere klinische Krankheitsaktivität als danach. Der Ansatz der radiographischen Spitzenprogression erlaubt die Detektion von hohen radiographischen Progressionen, welche im Rahmen von Interventionsstudien oft nicht erfasst werden.

7. Danksagung

Ich danke dem Dissertationsbetreuer PD Dr. med. Rüdiger Müller, welcher das Projekt angestoßen hat und als Ansprechpartner für sämtliche während der Arbeit aufgetretenen Fragen stets prompt zur Verfügung stand.

Der Statistikerin Dr. phil. Nicole Graf, graf biostatistics Winterthur, danke ich für die Hilfe bei der Berechnung und Darstellung der LOESS-Kurven.

Der Statistikerin Sarah Haile, Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich, danke ich für die Hilfe bei der Diskussion von Detailfragen zum statistischen Vorgehen.

8. Anhang

8.1 Curriculum vitae Reto Thalmann

(In der elektronischen Fassung bleibt das Curriculum vitae ausgespart)

9. Literaturverzeichnis

1. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(9):1571-1582. doi:10.1002/1529-0131(199809)41:9<1571::AID-ART7>3.0.CO;2-R
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):960-977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
3. Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, et al. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(57 Suppl 7):vii5-vii10. doi:10.1093/rheumatology/key059
4. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204317
5. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018;320(13):1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103
6. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *www.thelancet.com*. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
7. Bruynesteyn K, Landewé R, van der Linden S, Van D, van der Heijde D. 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
8. Rau R, Wassenberg S. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Scoring-Methoden bei der rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2003;62(6):555-565. doi:10.1007/s00393-003-0516-9
9. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiologica - Series Diagnosis*. 1977;18(4):481-491. doi:10.1177/028418517701800415
10. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(11):2094-2107.
11. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis and rheumatism*. 1985;28(12):1326-1335. doi:10.1002/art.1780281203
12. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 1989;1(8646):1036-1038. doi:10.1016/s0140-6736(89)92442-2
13. Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 1983;75(6A):35-47. doi:10.1016/0002-9343(83)90473-4
14. Døhn UM, Ejbjerg B, Boonen A, et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: Results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(2):252-258. doi:10.1136/ard.2009.123729

15. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(6):804-814. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203158
16. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;44(2):123-130. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
17. Burton W, Morrison A, Maclean R, Ruderman E. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occupational Medicine*. 2006;56(1):18-27. doi:10.1093/occmed/kqi171
18. Verstappen SMM, Boonen A, Bijlsma JWJ, et al. Working status among Dutch patients with rheumatoid arthritis: work disability and working conditions. *Rheumatology*. 2005;44(2):202-206. doi:10.1093/rheumatology/keh400
19. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(6):660-668. doi:10.1002/art.1780340606
20. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(7):611-616. doi:10.1136/ard.62.7.611
21. Wick MC, Anderwald C, Weiss RJ, Imhof H, Kainberger F, Smolen JS. Radiological progression of joint damage in a longitudinal cohort of early DMARD-treated rheumatoid arthritis patients followed for 10 years. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2004;33(3):162-166. doi:10.1080/03009740310004874
22. Park GS, Wong WK, Elashoff DA, Khanna D, Gold RH, Paulus HE. Patterns of radiographic outcomes in early, seropositive rheumatoid arthritis: A baseline analysis. *Contemporary Clinical Trials*. 2011;32(2):160-168. doi:10.1016/j.cct.2010.11.009
23. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H, Senuma A, Ishigatsubo Y. Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Research and Therapy*. 2006;8(3). doi:10.1186/ar1943
24. Møller Døhn U, Boonen A, Hetland ML, et al. Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(10):1585-1590. doi:10.1136/ard.2008.097048
25. Sokka T, Hannonen P. Healing of erosions in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(8):647-649. doi:10.1136/ard.59.8.647
26. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(4):723-729. doi:10.3899/jrheum.090776
27. Weinblatt ME, Keystone EC, Cohen MD, et al. Factors associated with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis who were treated with methotrexate. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(2):242-246. doi:10.3899/jrheum.091446

28. Murray E, Ellis A, Butylkova Y, Skup M, Kalabic J, Garg V. Systematic review and network meta-analysis: effect of biologics on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Journal of comparative effectiveness research*. 2018;7(10):959-974. doi:10.2217/cer-2017-0106
29. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: Results from the long-term extension of the AIM trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(8):1084-1089. doi:10.1136/ard.2007.085084
30. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER Study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(1):26-37. doi:10.1002/art.21519
31. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(9):1162-1167. doi:10.1136/ard.2006.068064
32. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(9):2793-2806. doi:10.1002/art.22025
33. Navarro-Compán V, Gherghe AM, Smolen JS, Aletaha D, Landewé R, van der Heijde D. Relationship between disease activity indices and their individual components and radiographic progression in RA: A systematic literature review. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;54(6):994-1007. doi:10.1093/rheumatology/keu413
34. Welsing PMJ, Landewé RBM, van Riel PLCM, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: A longitudinal analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(7):2082-2093. doi:10.1002/art.20350
35. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Relationship between inflammation and joint destruction in early rheumatoid arthritis: A mathematical description. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(7):848-852. doi:10.1136/ard.2003.015172
36. Uitz E, Fransen J, Langenegger T, Stucki G. Clinical quality management in rheumatoid arthritis: Putting theory into practice. *Rheumatology*. 2000;39(5):542-549. doi:10.1093/rheumatology/39.5.542
37. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-koops H, von kempis J. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(4):671-677. doi:10.1093/rheumatology/ket399



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Thalmann Reto

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Analyse von Patienten mit rheumatoider Arthritis und hoher radiographischer Progression

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Samedan, 13.7.2021

Reto Thalmann

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand