

## RS2: VALOR DE LA ECOGRAFÍA EN LA AR DE RECIENTE COMIENZO

Betina Nishishinya. Servicio de Reumatología, Hospital Sant Pau i Santa Creu, Barcelona.

### Introducción

La ecografía, a diferencia de la radiografía convencional, permite visualizar los cambios inflamatorios y destructivos articulares, así como detectar la presencia de líquido sinovial en las articulaciones, bursas y vainas tendinosas. La técnica de ultrasonidos (US) permite valorar la inflamación sinovial, midiendo el engrosamiento de la membrana sinovial de las articulaciones afectadas. La técnica del Doppler, permite detectar y potencialmente cuantificar el incremento del flujo sanguíneo de las membranas inflamadas.

### Ventajas del US

- No es invasivo.
- Costos relativamente bajos.
- No se irradia al paciente.
- Visualiza manifestaciones inflamatorias y destructivas de la enfermedad.
- Fácil de repetir el estudio (esto facilita el seguimiento de la evolución del paciente).
- Puede utilizarse para punciones guiadas.
- Utilización rutinaria por reumatólogos (entrenados).
- Permite valorar muchas articulaciones en una sola sesión.

### Desventajas del US

- Dependencia del operador.
- Pobre documentación de los hallazgos.
- Problemas potenciales con la reproducibilidad (depende de los diferentes observadores y diferentes técnicas utilizadas)

La pregunta de los expertos es la siguiente: "Cuál es la validez de la ecografía o ultrasonidos (US) como predictor de daño articular radiográfico en la AR de reciente inicio (<5años)?"

### ¿Qué entendemos por validez?

Validez de contenido y validez aparente (face): credibilidad y comprensión de la técnica

La validez aparente es la credibilidad (lo que se mide, parece ser lo que se supone que es)

La validez de contenido es el estudio extenso/exhaustivo (lo que mide cubre todos los aspectos que se atribuyen a la medición).

El US puede medir y visualizar la membrana sinovial (grosor, flujo sanguíneo, volumen) y otras estructuras como tendones, líquido sinovial, vainas tendinosas, cartílagos y erosiones óseas (si hay accesibilidad).

Como no puede penetrar el hueso no puede valorar cambios y patologías intraóseas (edema óseo, erosiones en algunas localizaciones).

Validez de criterio: acuerdo con los patrones oro actuales y futuros

La validez de criterio es el grado de lo que se mide verdaderamente (patrón oro).

Existen dos tipos de validez de criterio

1. Validez simultánea: grado en el cual lo que se mide refleja el patrón oro aplicado en el mismo tiempo (por ejemplo evidencia patológica de la inflamación y destrucción articular).
2. Validez predictiva: Cuál es el grado de lo que se mide predice en el futuro el resultado del patrón oro (por ejemplo estado de radiografías o el deterioro funcional)

#### Validez discriminativa: sensibilidad al cambio

Si las mediciones repetidas detectan cambios clínicamente importantes y si tiene una buena reproducibilidad en condiciones de no cambio.

El objetivo es evaluar el valor predictivo del US del daño articular radiográfico en la AR temprana (<5 años).

## Métodos de la revisión

### Estrategia de búsqueda

Se identificaron todos los estudios (revisiones, estudios de diagnóstico, descriptivos y de cohortes) sobre el tema en Medline (desde 1966-Mayo 2006), EMBASE (desde 1980-Mayo 2006), CENTRAL (Cochrane Library) (hasta Mayo 2006)

#### Estrategia de búsqueda en Medline 1

#1 Search (sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos\*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic \* [MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])  
#2 Search (rheumatoid arthritis) AND (specificity[Title/Abstract])  
#3 Search ultrasonography OR echography  
#4 Search 1 AND #2 AND #3 (n=12)

#### Estrategia de búsqueda en Medline 2

#1 predictive OR prognostic value  
#2 early rheumatoid arthritis  
#3 echography OR ultrasonography  
#4 #1 AND #2 AND #3 (n=7)

#### Estrategia de búsqueda en Embase 1

#1 Rheumatoid Arthritis/ or early rheumatoid arthritis.mp.  
#2 (echography or ultrasonography).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]  
#3 1 AND 2 (n=23)

#### Estrategia de búsqueda en Embase 2

#1 Rheumatoid Arthritis/ or early rheumatoid arthritis.mp.  
#2 (echography or ultrasonography).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]  
#3 (predictive or prognostic value).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]  
#4 1 and 2 and 3 (n=10)

## Resultados

### Descripción de los estudios

Una vez depurada la lista inicial de referencias bibliográficas obtenida mediante la estrategia de búsqueda, e identificados revisiones no sistemáticas (McGonagle 2001, Evangelisto 2004, Ostergaard 2005, Keen HI 2005) y estudios relacionados, se procedió a la valoración de los datos.

Se identificaron 52 artículos de las búsquedas en Medline, EMBASE y CENTRAL sobre el valor de la ecografía en pacientes con AR y AR de inicio temprano. Muchas referencias estaban duplicadas en Medline y EMBASE.

Se analizaron cuatro estudios que evaluaron la ecografía en pacientes con AR de inicio temprano. Dos estudios pertenecen a un mismo ensayo clínico (Taylor 2004) que evaluó la sensibilidad del US en dos grupos de pacientes que recibían MTX + infliximab vs MTX + placebo, otro estudio (Hoving 2004) comparó la RM, el US y la Rx convencional en articulaciones de la mano de pacientes con AR temprana y el último estudio (Szkudlarek 2004) evaluó la RM, el US y la Rx convencional en las articulaciones MTF de pies en pacientes con AR temprana, AR tardía y controles sanos.

Un ensayo clínico (Taylor 2004) evaluó la sensibilidad del US para detectar el engrosamiento sinovial y el grado de vascularidad en pacientes con AR temprana erosiva que recibían infliximab + MTX vs placebo + MTX por 18 semanas y correlacionar estos datos con los hallazgos radiológicos de las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas de las manos y pies a las 54 semanas. Reclutaron 24 pacientes con AR de reciente inicio, que cumplían criterios de ACR 1987, 12 recibieron MTX 7,5 mg semanal + infliximab 5 mg/kg (grupo 1) y 12 pacientes MTX a igual dosis + placebo (grupo 2). La edad media fue entre 51.4 y 55.2 años, y la duración media de la AR entre 1.64 y 1.33 años. Ningún paciente abandonó el estudio durante 18 semanas. En cuanto a los hallazgos radiográficos, a las 54 semanas el grupo 1 presentó menor progresión radiográfica que el grupo 2. En cuanto a los resultados de US (mediante US de alta frecuencia con transductor 15L8 (Acuson Sequoia; Siemens Medical System, Ultrasound Group, Issaquah, WA, modo B): a la semana 18 el grupo 1 presentó una reducción del engrosamiento sinovial del 50% (IQR 71.4% a 43.3%) comparado con el 1.2% (IQR 46.4% a un incremento de 12.5%) ( $p=0.0014$ ). El área doppler color fue de 9.072 pixels en el grupo 1 y de 8.212 en el grupo 2. A las 18 semanas hubo una disminución del área (mediana) de 98.4% en el grupo 1 comparada con una reducción del 30.7% en el grupo 2 ( $p=0.017$ ). En el grupo 2 hubo una correlación entre el engrosamiento sinovial basal y la progresión radiológica y entre el grado de vascularidad y la progresión radiológica. En el grupo 1 no se observó correlación entre estas variables.

El mismo autor publica el seguimiento de los pacientes a los 2 años (Taylor 2006), observando una mejoría significativa del engrosamiento sinovial con infliximab + metotrexato (grupo 1), de la semana 0 a la 54, comparado con placebo + metotrexato (grupo 2) ( $p=0.005$ ). El mismo resultado se observó con el área doppler color ( $p=0.025$ ). En la semana 110, no hubo diferencias entre los grupos con respecto a sus valores basales, tanto en el engrosamiento sinovial como en el área doppler color.

Un estudio de Hoving 2004 comparó la RM, el US y los hallazgos radiográficos en articulaciones de la mano de pacientes con AR de inicio temprano. Reclutaron de forma consecutiva 46 pacientes con diagnóstico de AR según criterios de ACR 1987, de reciente inicio (< 2 años) (edad media 58 años, 70% de mujeres). A todos los pacientes se les realizó RM, US y Rx

de las articulaciones MTCF e IFP de mano derecha basal y a los 6 meses. Para la resonancia magnética (RM) se utilizó el sistema de clasificación de OMERACT de RM modificada:

Table 1. MRI, sonography, and plain radiograph scoring system.

Imaging Endpoints	MRI	Sonography	Plain Radiograph	No. of Sites	Scoring, range	Possible Range
Erosions	X	X	X	35	Overall number of erosions Presence or absence of erosion/s at each site	0-∞ 0-35
Bone edema (volume)	X	X		35	0 to 10	0-350
Synovitis	X	X		17	0 = < 1mm, 1 = 1mm, 2 = 2mm, 3 = ≥ 3mm	0-51
Effusions	X	X		17	0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = gross	0-51
Tendons						
Fluid in tendon sheath	X	X		9	0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = gross	0-27
Tendon sheath thickening	X	X		9	0 = < 1mm, 1 = 1mm, 2 = 2mm, 3 = ≥ 3mm	0-27
Tendon size	X	X		9	0 = normal, 1 = thickened, 2 = attenuated, 3 = absent/ruptured	0-27
Total tendon score	X	X		3x9	Sum of sheath fluid, thickening, and tendon size	0-81
Joint space (modified Sharp)			X	17	0 = normal, 1 = focal narrowing, 2 = < 50% original joint space, 3 = > 50% original joint space, 4 = collapse/ankylosis	0-68

Como US se utilizó un HD1 5000 Philips ATL, Sequoia, Acuson, Mountain View, CA, USA, transducer 10 MHz.

Al inicio, la RM mostró 39 (85%) pacientes con una o más erosiones, comparado con 17 (37%) pacientes en la Rx y 14 (30.4%) pacientes presentaron una o más erosiones en el US. La RM detectó sinovitis en 33 (71.7%) pacientes, engrosamiento tendinoso en 30 (65.2%) y edema óseo en 12 (26.1%). El US identificó 28 (60.9%) pacientes con derrame articular comparado con 2 (4.3%) de la RM. A los 6 meses, el número de pacientes con erosiones detectados con RM, US y Rx aumentó de 30 a 42 (84.8 a 91.3%), 14 a 19 (30.4 a 41.3) y de 17 a 22 (37 a 47.8%) respectivamente. La confiabilidad inter e intraobservador en la valoración de las erosiones y sinovitis con la RM fue aceptable: intraobservador ICC 0.60 a 0.90 e interobservador ICC 0.77 a 0.89 respectivamente. La RM parece ser el método más sensible para la enfermedad erosiva comparado con el US y la Rx. El US detectó un mayor porcentaje de derrame articular y tendinoso.

El estudio de Szkudlarek 2004 comparó US con RM y Rx convencional en 40 pacientes con AR frente a 20 controles sanos. Los pacientes cumplían con los criterios de ACR 1987, tenían una edad media de 56 años y una duración media de la enfermedad de 2 años (rango entre 0-20 años). Un grupo de 20 pacientes tenían AR de inicio temprano (<2 años) y 20 con AR de más de 2 años. Utilizaron un aparato de US de General Electric LOGIQ-500, con transductor de 7-13 MHz, modo B; evaluaron 1-5° MTF del pie derecho. Entre los 40 pacientes con AR y los 20 controles sanos, se evaluaron 1200 cuadrantes de 300 MTF. La concordancia global entre el US y la RM fue de 96%, mientras que la concordancia entre el US y la Rx fue del 93%. La concordancia de la presencia de erosiones entre los tres métodos fue del 21%, mientras que la concordancia entre el US y la RM para detectar erosiones fue del 54%. La sensibilidad del US (comparada con RM como gold Standard) para detectar erosiones óseas en los pies fue de 0.79 comparada con 0.32 de Rx. La especificidad del US fue de 0.97 comparado con 0.98 de la Rx. La precisión del US fue de 0.96 comparado con 0.93 de Rx. La concordancia global entre el US y la RM para detectar sinovitis de las MTF fue de 79%. De las articulaciones MTF con RM normal, el US mostró un 16% de sinovitis. De las articulaciones con US normal, la RM detectó un 5% de sinovitis. La sensibilidad del US (con RM en T1 como gold estándar) para detectar sinovitis fue de 0.87 mientras que la sensibilidad del examen físico fue de 0.43. La especificidad del US fue de 0.74 comparado con 0.89 del examen físico. La precisión del US para detectar sinovitis en las MTF fue de 0.79 comparado con 0.71 del examen físico. La concordancia global sobre la presencia o ausencia de signos de inflamación entre el US y la valoración clínica fue de 63%. Enfermedad erosiva fue identificada en 26 pacientes con US comparado con 20 pacientes con RM y 11 pacientes con Rx. Hubo una correlación en el grado

de sinovitis medido con US y la RM de 0.56-0.72 ( $p < 0.0001$ ). El US permite la detección y el grado de destrucción y de cambios inflamatorios de las articulaciones MTTF en pacientes con AR. Al compararse con RM, el US fue más sensible y preciso que la Rx y el examen físico. No discriminan los resultados según AR de inicio reciente o tardío.

Con la información disponible, podemos decir sobre la ecografía:

Validez simultánea: Se necesitan más datos en artritis de reciente comienzo y la evaluación de pequeñas articulaciones y la correlación histopatológica. No hay estudios.

Validez predictiva: No se identificaron estudios de importancia con US que comparen radiografías posteriores o estado funcional (por ejemplo valor pronóstico del US).

Existen varios estudios que muestran que el edema óseo es el predictor más sólido de futuras erosiones óseas, el edema óseo no se mide con el US, por lo que el valor pronóstico de la RM no es directamente transferible al US.

El valor pronóstico del US en la AR no está bien documentado, se necesitan más estudios.

Reproducibilidad: No hay consenso para las comparaciones de reproducibilidad, lo que dificulta esta medición. Variaciones Inter e intraobservadores se han medido pero no entre escáner.

Avances recientes son el EULAR Working Group que ha publicado una guía de US musculoesquelético, Wakefield 2000 propuso un sistema de puntuación (score) para las erosiones con una buena tasa de concordancia intraobservador. Ribbens et al describe la reproducibilidad y sensibilidad al cambio en varias medidas de sinovitis en manos y pies, con validación y alta tasa de concordancia entre observadores con RM (Skudlarek 2001, Skudlarek 2003, Skudlarek 2003 b)

No hay estudios longitudinales y la escala no ha sido validada por otros grupos. Se ha formado recientemente un grupo OMERACT de US.

Valor diagnóstico: Pocos estudios evaluaron US en diferentes patologías artropáticas. No hay estudios hasta la fecha que hayan evaluado el valor diagnóstico del US en la AR, la habilidad de este método complementario para distinguir entre AR temprana de otros diagnósticos diferenciales relevantes que todavía no han sido evaluados.

El US ha mostrado ser más sensible que el examen clínico en detectar sinovitis de pequeñas y grandes articulaciones (Skudlarek 2004)

El rol del US con o sin contraste en el estudio de las AR tempranas no está bien definido, un estudio de Terslev et al del 2004 mostró que articulaciones de voluntarios sanos también pueden presentar una señal Doppler aumentada.

Valor pronóstico: Un ensayo clínico controlado de Taylor 2004 evaluó la terapia con anti-TNF alfa en artritis tempranas con control basal y a los 12 meses con US, determinando el engrosamiento sinovial y el grado de vascularidad de las articulaciones MTCF, correlacionando los datos con los hallazgos radiográficos a los 12 meses con el grupo placebo, pero no con el grupo que recibía la terapia biológica.

El mismo autor publica el seguimiento de los pacientes a los 2 años (Taylor 2006), observando una mejoría significativa del engrosamiento sinovial con infliximab + metotrexato, de la semana 0 a la 54, comparado con placebo + metotrexato. El mismo resultado se observó con el área doppler color. En la semana 110, no hubo diferencias entre los grupos con respecto a sus valores basales, tanto en el engrosamiento sinovial como en el área doppler color.

En varios estudios el predictor más sólido de futuras erosiones (en la RM) fue la presencia de edema óseo (McQueen 1999, Savnik 2002, McQueen 2003), aunque este signo no puede ser visualizado por el US, por lo que el valor pronóstico de la RM no es directamente transferible al US.

Estandarización y fiabilidad: Un prerequisite para la sensibilidad al cambio es la reproducibilidad de la medición. Mediciones de las variaciones intra y entre-observadores se han evaluados en algunos estudios en pacientes con AR establecida (Wakefield 2000, Szkudlarek 2003, Ribbens 2003, Balint 2002, Szkudlarek 2003) y las variaciones interescaner todavía no ha sido estudiada.

La EULAR Working Group ha publicado una Guía de práctica de Ultrasonidos en patologías musculoesquelética en reumatología, en un intento por estandarizar esta técnica.

No hay estudios longitudinales hasta la fecha, el OMERACT Working Group de US en AR está recientemente comenzando a trabajar en ello.

### Retos de la técnica

#### AR temprana

Sinovitis: Hay estudios (Taylor 2004, Talor 2006, Hoving 2004, Skudlarek 2004,) que muestran concordancia entre el US Doppler y la RM con contraste en la detección de la sinovitis en pacientes con AR de reciente inicio, esto indica que ambos estudios reflejan un fenómeno fisiológico similar.

El US puede ser un método válido para diagnosticar y monitorizar la sinovitis, pero datos de la sensibilidad al cambio son necesarios.

Erosiones: El US es mucho más sensible que la radiografía convencional y comparable con la RM para identificar las erosiones óseas en articulaciones de dedos (Szkudlarek 2004).

Estudios más recientes mostraron que el US fue inferior que la RM en la detección y seguimiento de las erosiones en carpos y manos (Hoving 2004)

Hoving et al encontró un número similar de pacientes con progresión en la radiografías y en el US a los 6 meses de seguimiento en articulaciones del carpo, MTCF e IFP. En ambos estudios la RM detectó mayor progresión de lesiones que la radiografía y el US. Ninguno de los estudios evaluó la reproducibilidad, se desconoce el SDD (Menor diferencia detectable) de la progresión de las erosiones.

El US puede ser un método válido para las erosiones óseas en áreas accesibles, pero datos sobre la sensibilidad al cambio son necesarios.

#### Cartílago

El cartílago puede ser valorado por el US (Grasi 1999) pero en articulaciones accesibles. Estudios sistemáticos del cartílago en articulaciones de dedos en pacientes con AR de reciente inicio no se han realizado. Hasta la fecha no hay estudios que valoren la utilidad del US en el cartílago.

## Discusión

### Utilidad en la práctica clínica

Se necesitan más estudios de validación del US en la AR temprana, por ejemplo la monitorización de la inflamación y destrucción articular.

El valor diagnóstico y pronóstico del US en la AR temprana son todavía muy limitados, por la falta de estudios prospectivos, controlados y a largo plazo. La evidencia es limitada y escasa.

Hay evidencia que la punción guiada articular con US aumenta la tasa de éxito de aspiración (diagnóstico) e infiltración (terapéutico).

Las ventajas del uso del US son: examen no invasivo e inocuo, bajo costo, no exposición a radiaciones ionizantes, habilidad para detectar signos de inflamación y destrucción articular, tendinosa, fácil de repetir, posibilidad de examinar varias articulaciones en una sesión, potencialmente aplicable a reumatólogos de hospitales y clínicas y para guiar las intervenciones articulares (Grassi 1998, Backhaus 2001, Manger 1999, Grassi 2001)

Desventajas: limitaciones físicas (no es factible evaluar todas las articulaciones), dependencia del observador, hasta la fecha documentación objetiva escasa de los hallazgos.

### Perspectivas futuras

- Mayor accesibilidad, menor costo y método más práctico de aplicar que la RM.
- Utilización de rutina en las consultas reumatológicas.
- Prerrequisitos de formación y entrenamiento.
- El valor del US en los ensayos clínicos controlados podría ser limitado.
- Problemas de reproducibilidad entre diferentes observadores y particularmente entre diferentes dispositivos (máquinas) de US, y la dificultad para centralizar y analizar la imagen.

## Conclusiones

La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar en forma temprana erosiones, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR (Nivel de evidencia 2b).

Falta evidencia sobre su valor en el pronóstico de la AR de comienzo reciente.

Falta evidencia en ecografía en cuanto a:

- Diferencias entre equipamientos técnicos.
- Estudios de confiabilidad (concordancia intra y entreobservadores, determinación de la diferencia mínima detectable)
- Estudios de investigación clínica del valor diagnóstico en la AR temprana (estudios a largo plazo)
- Estudios de monitorización y pronóstico en al AR temprana (estudios a largo plazo).
- Utilidad del Doppler para el seguimiento de pacientes.

## Referencias

1. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 61 2002; (10): 895-904.
2. Balint PV, Kane D, Hunter J, McInnes IB, Field M, Sturrock RD. Ultrasound guided versus conventional joint and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol* 2002; 29(10): 2209-13.
3. Grassi W, Lamanna G, Farina A, Cervini C. Synovitis of small joints: sonographic guided diagnostic and therapeutic approach. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(10): 595-7.
4. Grassi W, Lamanna G, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28(6): 398-403. Review.
5. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(5): 268-71.
6. Grassi W, Farina A, Filippucci E, Cervini C. Sonographically guided procedures in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5): 347-53. Review.
7. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S et al. A Comparison of Magnetic Resonance Imaging, Sonography, and Radiography of the Hand in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology* 2004; 31(4): 663-75.
8. Manger B, Kalden JR. Joint and connective tissue ultrasonography--a rheumatologic bedside procedure? A German experience. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6): 736-42. Review.
9. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, McLean L. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(3): 156-63.
10. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, Stewart N. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7): 1814-27.
11. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler sonography of synovitis: Assessment of therapeutic response - Preliminary observations. *Radiology* 2003; 229(2): 562-9.
12. Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS et al. MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol* 2002; 12(5):1203-10.
13. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44(9): 2018-23.
14. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; (4): 955-62.
15. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *European Radiology* 2003; 13(1): 163-8.
16. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M.

Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(7): 2103-12.

17. Taylor PC, Steuer A, Gruber J et al. Comparison of Ultrasonographic Assessment of Synovitis and Joint Vascularity With Radiographic Evaluation in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Infliximab Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; (4):1107-16.
18. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, Wagner CL, Maini RN. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 47-53.
19. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, von der Recke P, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(6): 644-8.
20. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with conventional radiography. *Arthritis & Rheumatism* 2000; (12): 2762-70.