

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

**Jahrestagung der Österreichischen
Gesellschaft für Rheumatologie &
Rehabilitation 26.–28. November
2015 Abstracts der
Posterpräsentationen**

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*
2015; 22 (4), 105-131

Homepage:

[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

26.–28. November 2015

Abstracts der Posterpräsentationen

A. Pathophysiologie

Decreased Lupus Nephritis, Pneumonitis and Auto-antibody Levels in MiR-155-Deficient Mice 01

H. Leiss, W. Salzberger, B. Schwarzecker, I. Gessl, N. Kozakowski, S. Blüml, A. Puchner, B. Niederreiter, J. S. Smolen, G. H. Stummvoll
Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Wien, Österreich

Objective Deregulation of endogenous miR-155 was observed in many autoimmune conditions, including SLE. We herein examine the role of miR-155 in the development of systemic manifestations in murine PIL.

Methods MiR-155-deficient (miR+PIL) and C57/Bl6 (WT+PIL) mice were injected with pristane or PBS as control (WT+Con) and analyzed after 8 months. Glomerulonephritis and pneumonitis were quantified by using the composite kidney biopsy score (KBS) and by analyzing the numbers of affected lung-vessels and the area of the inflammatory lung-infiltrate, respectively. Specimens were stained with B220 (B), CD3 (T), Neu7/4 (neutrophils) and F4/80 (macrophages) and analyzed by cell-identification algorithms for nuclear segmentation (HistoQuest®). Serum levels of anti-dsDNA, anti-histone and anti-chromatin antibodies were measured by ELISA. Frequencies of B cells, activated and regulatory CD4+ T-cells as well as Th1, Th2, Th17 cells were measured by flow cytometry.

Results All pristane injected mice showed signs of pneumonitis, while controls did not. Compared to WT+PIL, MiR+PIL showed significantly decreased perivascular inflammatory area (0.0027 ± 0.00075 vs. 0.00092 ± 0.00015 ; $p = 0.0347$) with B cells being the most prominent inflammatory cell. WT+PIL had a more severe renal involvement in the KBS than miR+PIL (4.13 ± 0.27 vs. 2.68 ± 0.27 ; $p = 0.0006$). Corresponding with reduced organ involvement, miR+PIL had significantly lower serum levels of anti-dsDNA antibodies, anti-chromatin and anti-histone antibodies and decreased frequencies of activated CD4+CD25+ (Foxp3⁻) cells. Interestingly, also frequencies of CD4+CD25+Foxp3⁺ regulatory T-cells were lower in miR+PIL. Upon restimulation, CD4+ cells showed a more pronounced Th2 response in WT+PIL, but no significant differences in Th1 and Th17 phenotype.

Conclusion MiR-155 deficiency in PIL mice did not prevent disease, but was associated with less severe organ involvement, lower serum auto-abs levels and lower frequencies of Th2 cells. Thus, antagonisation of miR-155 might be a future approach in treating SLE.

Differential Effects of TNF-Blocking Agents on Regulatory T-Cells in Axial Spondyloarthritis 02

K. Maly¹, S. Kemmerling², M. Schirmer¹

¹Medizinische Universität Innsbruck; ²Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

Aim To evaluate the influence of monotherapy with TNF-blocking agents on CD4+FoxP3⁺ Tregs in patients with axSpA I, II, III compared to untreated healthy controls. Since several years TNF-blocking

agents are used to treat axSpA II–III, either as TNF- α -directed monoclonal antibodies (α TNF-mAb; adalimumab, golimumab, infliximab) or as the TNF-receptor fusion protein (TNFR-FP; etanercept). Lymphotoxin alpha (LT α), a homolog of TNF- α , has been detected in rheumatoid arthritis (RA) and is preferentially inhibited by TNFR-FP. For rheumatoid arthritis, contradictory effects of TNF-blocking agents on regulatory T-cells (Tregs) were reported, possibly as simultaneous treatment with methotrexate influences FoxP3 expression.

Patients and Methods In this prospective pilot study 64 consecutive peripheral blood samples from axSpA patients including 15 untreated patients in stage I (axSpA-I; 66.7 % HLA-B27⁺; BASDAI 4.51 ± 2.37), 3 treated axSpA-I patients (33.3 % HLA-B27⁺; BASDAI 1.82 ± 2.39) and 20 patients in stage II–III (axSpA-II/III; 80 % HLA-B27⁺; BASDAI 5 ± 2.20), and 26 healthy controls (HC) were enrolled in this study. Frequencies of regulatory T-cell subtypes were determined using flow cytometry analysis. All patients gave informed consent according to the local ethics committee.

Results Percentages of CD4+FoxP3+CD45RA⁺ naïve regulatory T-cells were comparable between patients and HC. Subanalysis of axSpA-II/III patients treated with monoclonal antibodies ($n = 4$) and the TNF-receptor fusion protein ($n = 5$) showed increased percentages of CD4+FoxP3+CD45RA⁺ naïve regulatory T-cells in axSpA-II/III under therapy with the TNFR-fusion protein compared to axSpA-II/III** and HC* (2.99 ± 1.56 vs. 1.22 ± 1.03 , 1.18 ± 0.8 and 1.46 ± 0.89 %; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, one-way ANOVA), but were unchanged in axSpA-II/III patients treated with α TNF-mAbs. Downregulation of CD4+FoxP3+CD45RA⁺ naïve Treg cell level is dependent on BASDAI (Spearman Correlation Coefficient -0.68 , $p < 0.01$).

Summary/Conclusions Treatment of axSpA-II/III with TNFR-FP resulted in higher numbers of naïve Tregs than counted in HCs and untreated axSpAs and tended to have a higher prevalence than treatment with α TNF-mAbs. As TNFR-FP targets both TNF- α and LT α , an increased inhibition of naïve Tregs by LT α compared to TNF- α , reversible by TNFR-FP rather than by α TNF-mAbs, cannot be excluded and is under further investigation.

Senescent T-Cells Expedite RANKL-Dependent Bone Loss in Rheumatoid Arthritis 03

J. Fessler, R. Husic, E. Lerchbaum, V. Schwetz, C. Stiegler, B. Obermayer-Pietsch, W. B. Graninger, C. Dejaco
Medical University of Graz, Austria

Background/Purpose To study the influence of senescent CD28⁻ T-cells on systemic osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA) and patients with primary osteoporosis.

Methods Prospective, cross-sectional study on 104 patients with RA (mean age $62.2 [\pm SD 12.6]$, 76 % female, SDAI $13.5 [\pm 10.2]$) and 111 non-RA controls (mean age $60.7 [\pm 11.3]$, 84.7 % female). Bone mineral density (BMD) was determined by DEXA. PBMCs were retrieved at the same day of BMD measurement and were stained with anti-RANKL, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD45RO and/or CD28 mAbs to measure surface and intracellular expression of RANKL on T-cells and to determine the prevalence of T-cell subsets by flow cy-

tometry. The capacity of T-cell subsets to induce osteoclastogenesis was assessed via TRAP staining in the presence of monocytes and MCSF (25 ng/ml) in vitro.

Results A reduced BMD as determined by DEXA was found in 58.1 % of RA patients (14 % with osteoporosis, 44.1 % with osteopenia) and 56.1 % of non-RA controls (38.8 % with osteoporosis, 17.3 % with osteopenia). RA patients with reduced BMD had higher prevalences of circulating CD4+CD28⁻ (3.2 % [0.1–41.2] vs. 0.7 % [0.1–33.9], $p = 0.048$). In non-RA controls we observed the same effect (3.5 % [0.1–30.4] vs. 1.3 % [0.1–34], $p = 0.032$). Surface RANKL expression was higher on CD4+CD28⁻ T-cells (3.1 % [0–57.9]) compared to naïve CD4+CD28+CD45RA⁺ (1.5 [0–45.3], $p < 0.001$) and memory CD4+CD28+CD45RO⁺ (1.9 [0–38], $p = 0.006$) T-cells. Moreover, surface RANKL expression was higher in RA patients than non-RA controls in all T-cell subsets (all $p < 0.05$). After stimulation with anti-CD3 antibody, RANKL production was higher in CD4+CD28⁻ T-cells (intracellular RANKL MFI: 870.2 [$\pm$ 205.9]) compared to naïve CD4+CD28+CD45RA⁺ (713 [$\pm$ 182.3], $p = 0.001$) T-cells, whereas RANKL levels were similar in CD4+CD28⁻ T-cells and memory CD4+CD28+CD45RO⁺ (862.2 [$\pm$ 289.7], $p = 0.207$) T-cells. Similar results were obtained after stimulation with PHA or ConA. The in-vitro ability of T-cell subsets to induce osteoclastogenesis was higher in senescent CD28⁻ T-cells compared to their CD28⁺ counterparts as indicated by TRAP staining (27.5 [$\pm$ 15.8] TRAP-positive cells vs. 20.5 [$\pm$ 7.9], $p = 0.128$).

Conclusion Senescent CD28⁻ T-cells are linked with the occurrence of systemic bone loss. Increased expression of RANKL on CD4+CD28⁻ T-cells compared to other T-cell subsets may result in higher direct stimulation of osteoclastogenesis by this subset.

Premature Senescence of T-Cell Subsets in Axial Spondyloarthritis 04

J. Fessler¹, A. Raicht¹, R. Husic¹, A. Ficjan¹, C. Duftner², W. Schwinger¹, C. Dejaco¹, M. Schirmer²

¹Medical University of Graz; ²Medical University of Innsbruck, Austria

Objective To investigate the possible occurrence of early thymic failure and premature senescence of naïve and memory T-cells in patients with axial spondyloarthritis (aSpA).

Methods Prospective, cross-sectional study of consecutive patients with aSpA (n = 51), rheumatoid arthritis (RA, n = 51) and healthy controls (HCs, n = 50). Demographic, clinical and laboratory parameters were collected in all patients and we isolated naïve (CD45RA⁺) and memory (CD45RO⁺) CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets by MACS technology. T-cell receptor rearrangement excision circle (TREC) and telomere length were measured by real-time PCR. We used TRECs as a surrogate for thymus function and telomere length as an indicator of cellular senescence. Telomerase activity was analysed with the Telomeric Repeat Amplification Protocols.

Results We observed a premature decline of thymic output in patients with aSpA and patients with RA compared with HCs as indicated by a reduction of TREC levels in naïve T-cells (aSpA: age-adjusted regression coefficient [regcoeff] for CD4+CD45RA⁺ T-cells -2.566, $p = 0.023$; RA regcoeff = -2.844, $p = 0.008$). Telomere length of all CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets was reduced in young patients with aSpA compared with HCs, whereas data for patients with RA were comparable with HCs. Telomerase activity was inversely correlated with telomere length in HCs (correlation coefficient [corcoeff] = -0.532, $p < 0.001$) but not in patients with aSpA (corcoeff = -0.056, $p = 0.697$) and RA (corcoeff = -0.003, $p = 0.982$).

Conclusions Our data indicate an age-inappropriate shrinkage of thymic output, an inappropriate shortening of telomeres in young patients with aSpA and an impaired telomerase enzyme in patients with aSpA and RA.

Important Role of MicroRNA-146a in Inflammatory Arthritis by Controlling Local Bone Destruction 05

V. Saferding, A. Puchner, E. Goncalves-Alves, M. Hofmann, J. Brunner, S. Hayer, E. Sahin, J. Smolen, K. Redlich, S. Blüml
Medical University of Vienna, Austria

Aim MicroRNA (MiR-) 146a is a key regulator of the innate immune response and has also been shown to suppress cancer development in myeloid cells. Although in late stages of arthritis elevated expression of miR-146a in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients was detected, the level of this miRNA was found to be downregulated in early disease, but its role in the development of inflammatory arthritis is yet unknown.

Methods We induced K/BxN serum transfer arthritis in wild-type and miR-146a^{-/-} mice. As a second inflammatory arthritis model we crossed miR-146a-deficient into hTNFtg mice. Disease severity was assessed clinically and histologically in both arthritis models. Blood of arthritis animals was analyzed by flow cytometry. Serum cytokine levels were measured by ELISA. RNA expression levels were measured by qPCR.

Results Absence of miR-146a leads to increased clinical signs of the induced serum transfer arthritis. In line, higher serum levels of the proinflammatory cytokines IL-12 and TNF were measured in miR-146a-deficient compared to wt mice. When we crossed miR-146a^{-/-} into hTNFtg mice, histological examination revealed a significant increase in synovial inflammation and even more striking a more than twofold increase in local bone destruction due to increased generation of osteoclasts in the tarsal joints in miR-146a^{-/-}/hTNFtg mice compared to hTNFtg mice. Interestingly, systemic bone loss was comparable in hTNFtg compared to miR-146a^{-/-}/hTNFtg mice, suggesting an important local role of miR-146a. Indeed, we detected increased levels of IL-1 β and RANKL and decreased expression of OPG locally in the paws of miR-146a^{-/-}/hTNFtg compared to hTNFtg mice. Analysing the content of myeloid cells in the blood of arthritis-diseased mice revealed significantly increased numbers of circulating CD11b⁺ as well as CD11c⁺ cells in mice lacking miR-146a. Bone marrow transplants demonstrated a pivotal role for miR-146a in mesenchymal cells in controlling local osteoclast generation and bone destruction.

Summary/Conclusion These data demonstrate an important mitigating role of the miR-146a in inflammatory arthritis, most importantly in local bone destruction, by controlling mesenchymal expression of osteoclastogenic factors. This shows an important anti-inflammatory role of miR-146a, which might possibly be exploited for therapeutic purposes.

Arginine and the Metabolic Control of Osteoclast Generation 06

J. Brunner¹, M. Hofmann², V. Saferding², H. Paar¹, S. Blüml², G. Schabbauer¹

¹Institute for Physiology and ²Department of Rheumatology, Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Objective Osteoclasts are giant, multi-nucleated cells that derive from the monocyte-macrophage lineage and are involved in bone turnover. They are further known as the main effector cells for development of age-related osteoporosis. While the role of Arginine within certain myeloid lineages such as macrophages is well appreciated, its role within osteoclasts is relatively unknown. Our aim was therefore to investigate Arginine metabolism in the context of osteoclastogenesis.

Methods We analyzed osteoclastogenesis of C57BL/6J or BALB/c wild-type cells in vitro in the presence and absence of recombinant Arginase I (recArgI) and its inhibitor nor-NOHA. This was complemented via qPCR analysis of relevant marker genes. We further investigated the potential of the enzyme to induce cell death via flow cytometry analysis (7-AAD and AnnexinV).

Results With the help of osteoclast differentiation assays, we could show that recArgI can completely abolish osteoclast formation without inducing cell death. This seems to be completely dependent on the enzymatic function, as no decrease in osteoclast formation could be observed during combined addition of recArgI and its specific inhibitor nor-NOHA. The observed effects further seem to be independent of produced metabolites, as reconstitution of L-Arginine-depleted medium with L-Arginine could rescue the efficiency of osteoclast formation. Further, we could show that addition of recombinant Arginase I negatively regulated the expression of classic RANKL-induced osteoclastic marker genes such as TRAP and Cathepsin K.

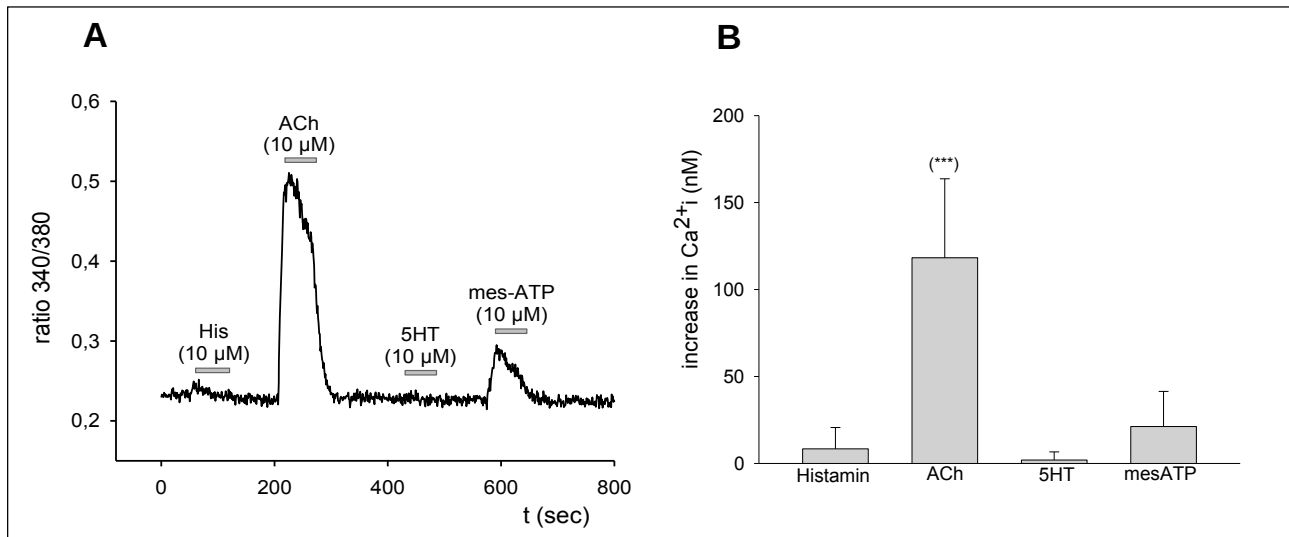


Figure 1: Steinecker-Frohnwieser B, et al. Agonist-induced changes in intracellular calcium $[Ca^{2+}]_i$. MUG-Chor1 cells were loaded with Fura-2 and fluorescence was measured when cells were perfused with different agonists. A representative time course showing agonist-induced changes of the ratio 340/380 is given (A). Summary of the peak calcium levels reached by application of different agonists is shown in (B).

Conclusion We propose that the essential amino acid L-Arginine is critical for the development of osteoclasts from myeloid precursors and hypothesize that its abundance might influence development and severity of osteoporosis.

Muscarinic Regulation of Chordoma Cells – A Basis for New Therapeutic Targets? 07

B. Steinecker-Frohnwieser¹, A. Mann², B. Lohberger³, H.-G. Kress², W. Kullrich⁴, L. Weigl⁵

¹L. Boltzmann Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Gröbmring; ²Division of Special Anesthesia and Pain Therapy, Medical University of Vienna; ³Department of Orthopaedic Surgery, Medical University of Graz; ⁴Ludwig Boltzmann Department for Rehabilitation of Internal Diseases, Ludwig Boltzmann Cluster for Rheumatology Balneology and Rehabilitation, Saalfelden, Austria

Background and Aims Chordomas are rare bone tumours of the axial skeleton characterized by a low to intermediate grade of malignancy. Due to the fact that chordomas most widely display a resistance to conventional radiation and chemotherapy, current treatment options are limited to surgical procedures whereby search for new therapeutic targets to circumvent invasive surgery and recurrence of the tumour has become exceptionally important. Interestingly, within a newly established chordoma cell line (MUG-Chor1) [1], a mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane complex (MAM) was identified by electron microscopy [2]. MAM among others has been referred to be responsible for Ca^{2+} homeostasis and as a main function facilitates the transfer of lipids and calcium between the two organelles controlling mitochondrial physiology and apoptosis. Based on these findings, the aim of this study was to characterize a possible regulation of the intracellular calcium release and the involvement of signal transmitting units to feature new check points as therapeutic targets.

Methods The intracellular calcium concentration was assessed with the ratiometric fluorescent dye fura-2-AM (Life Technologies, CA, USA); fluorescence intensities were monitored with a cooled CCD camera at an emission wavelength of 510 nm, the excitation was performed by a monochromator at 340 and 380 nm (VisiTech, Sunderland, UK). Histamine (His), acetylcholine (ACh), serotonin (5-HT), 2-methylthio-ATP (Me-S-ATP) and atropine (all Sigma Aldrich, MO, USA) at concentrations of 10 µM, 30 µM or 100 µM in NT solution were applied by a superfusion system with a 7-channel perfusion pipette (List-electronic, Darmstadt, Germany); Ca^{2+} free assay conditions were obtained by omitting Ca^{2+} in Tyrode's (NT) solution.

Stored images were analyzed using the QC 2000 software package (VisiTech, Sunderland, UK), measured light intensity values of defined regions of interests were further evaluated with the Sigma Plot programme (SPSS Inc., Erkrath, Germany). For immunoblotting, whole cell protein extracts were prepared with lysis buffer, subjected to SDS-PAGE and blotted onto PVDF membranes. Antibodies for the detection of the unphosphorylated and phosphorylated form of MAPK ERK1/2, MAPK p38, p70S6K and eEF2 as well as β -actin were used (all New England Biolabs, Ipswich, USA).

Results From the different agonists for calcium signal induction, ACh (10 µM) was the most effective to induce the release of Ca^{2+} from internal stores in MUG-Chor1 cells. While the addition of His and the neurotransmitter 5-HT did not induce changes, Me-S-ATP was able to trigger a minor rise of $[Ca^{2+}]_i$ (Figure 1). Omitting calcium from the extracellular solution suggests that the ACh response consists of a calcium release and a calcium influx triggered by store depletion. Adding atropine, a competitive non-selective antagonist for all mAChR receptor subtypes, ACh was not able to elicit any changes in $[Ca^{2+}]_i$ of MUG-Chor1 cells. Western blot analysis indicated MAPK-ERK1/2 to be regulated by atropine-induced block of mAChR activation for overnight treatment as well as a 30-min treatment. P70S6K and eEF2 both involved in cell cycle regulation were modulated when atropine was applied overnight, whereas MAPK p38 seemed not to be involved.

Conclusion Our results clearly demonstrate the availability of a muscarinic signal transduction pathway in MUG-Chor1 chordoma cells being responsible for an ACh-induced increase in intracellular Ca^{2+} due to Ca^{2+} store depletion and subsequent activation of IC-RAC. In association with cancer, calcium signalling is described to be involved in a variety of processes described for cancer biology like the ability to evade apoptosis, the capacity to metastasize or the promotion of angiogenesis, only to name but a few. Therefore, one can assume the neurotransmitter ACh as a possible trophic factor regulating cancer-specific characteristics in chordoma bone tumours. Elucidating this ACh-dependent autocrine regulation and downstream effectors of chordomas might lay the basis for new therapeutic targets and could broaden the treatment options in the future.

References:

1. Rinner B, Froehlich EV, Buerger K, et al. Establishment and detailed functional and molecular genetic characterization of a novel sacral chordoma cell line, MUG-Chor1. *Int J Oncol* 2012; 40: 443–51.
2. Kolb D, Pritz E, Steinecker-Frohnwieser B, et al. Extended ultrastructural characterization of chordoma cells: the link to new therapeutic options. *PLoS One* 2014; 9: e114251.

Resident Non-Classical Monocytes Are Critically Important for Tissue Destruction in Arthritis 08

A. Puchner, V. Saferding, E. Goncalves-Alves, S. Hayer, J. Smolen, K. Redlich, S. Blüml
Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Background Bone destruction in rheumatoid arthritis is mediated by osteoclasts, which are derived from precursor cells of the myeloid lineage. Although there is much known about mature osteoclasts, the identity of an osteoclast precursor population and its regulation by inflammatory cytokines during arthritis is poorly understood.

Methods HTNFtg mice were clinically scored once per week for grip strength and swelling. In addition, blood was collected every other week starting on week 4. Mice were sacrificed at week 10 – blood, spleen and bone marrow were collected for flow cytometry analysis. K/BxN arthritis was induced in wild-type mice; blood and spleen were collected 14 days after disease induction. HTNFtg/CCR2^{-/-} and HTNFtg mice were analyzed histologically. Different monocyte subsets were FACS-sorted and cultured in the presence of RANKL and MCSF to induce osteoclasts.

Results Here we show that during TNF-driven arthritis monocytes, in particular resident non-classical monocytes (CD115+Ly6ClowCCR2⁻), are elevated in blood before the onset of clinical symptoms and remain elevated throughout. Upon sorting resident and inflammatory monocytes (CD115+Ly6ChighCCR2⁺) from blood, we demonstrate that resident monocytes are more potent to form osteoclasts *ex vivo*. In addition, the number of resident monocytes in blood positively correlated with histological signs of joint destruction, such as area of erosion and number of osteoclasts in arthritic hind paws, while the number of inflammatory monocytes did not correlate at all with those parameters. Of note, we observed a similar correlation of resident monocytes with histological markers of tissue damage also in another model of inflammatory arthritis, K/BxN serum transfer arthritis. Next, we crossed CCR2-deficient mice, which lack circulating inflammatory monocytes, into HTNFtg animals. In line with our hypothesis that resident monocytes are mediating local bone destruction, HTNFtg mice lacking CCR2 showed no decrease but even enhanced local bone erosion and osteoclast generation.

Conclusions Resident non-classical monocytes with osteoclastogenic potential are elevated during chronic inflammatory arthritis and the numbers in blood correlate with histological markers of joint destruction in models of inflammatory arthritis in two models of arthritis. Therefore these cells may provide a biomarker for erosive inflammatory arthritis and even a possible target for therapeutic intervention.

IFN-Gamma Promotes Fibroblast-Like Synovocyte Motility via JAK2 09

T. Karonitsch¹, K. Dalwigk¹, C. Wunrau², D. Beckmann², R. Byrne¹, B. Niederreiter¹, J. Holinka³, T. Pap², J. Smolen¹, H. Kiener¹
¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; ²Institute of Experimental Musculoskeletal Medicine, University Hospital Muenster, Germany; ³Department of Orthopaedics, Medical University of Vienna, Austria

While evidence implicates both the adaptive and innate immune system in rheumatoid arthritis (RA) pathogenesis, accumulating data indicate that the synovial tissue itself actively participates in the destructive inflammatory process. Specifically, resident fibroblast-like synovocytes (FLS), together with macrophages, re-organize to form an aggressive cell mass, called pannus, which destroys the articular cartilage and the subchondral bone. The exact molecular mechanisms of synovial pannus formation, FLS expansion and invasion into adjacent tissues are not yet known. Our data strongly suggest that the T-cell-derived cytokine IFN-gamma is involved in joint destruction facilitated by FLS. Migration and invasion assays revealed increased migratory activity for IFN-gamma-stimulated compared to -unstimulated FLS. Further biochemical studies showed that IFN-gamma promotes the migratory and invasive activity of FLS most probably via Janus kinase 2 (JAK2) and the focal adhesion kinase (FAK), a ki-

nase that is very well known to integrate focal adhesion turnover and thus regulates cell migration. In more detail, IFN-gamma stimulation of FLS specifically resulted in the phosphorylation of FAK-Y925, a phosphosite that has recently been shown to be required for FAK-mediated cell migration. siRNA knockdown of JAK2, but not JAK1, abrogated the IFN-gamma-induced activation of FAK. Correspondingly, baricitinib, a JAK-inhibitor that is currently successfully probed in RA clinical trials, abrogated FAK activation by IFN-gamma. In conclusion, our study contributes insight into the synovial response to IFN-gamma and reveals JAK2 and FAK as a potential targets for synovocyte-mediated joint destruction in arthritis.

Toll-Like Receptor 7 and 9 in the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Arthritis 10

A. Fischer, S. Herman, C. Böhm, V. Saferding, E. Goncalves-Alves, G. Steiner
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Background and Objectives There is evidence that release and insufficient removal of endogenous nucleic acids may be involved in triggering harmful autoimmune reactions important in the initiation of systemic autoimmune diseases including rheumatoid arthritis (RA). Nucleic acid sensing molecules, such as the endosomal Toll-like receptors (TLRs) 7 and 9, have been linked to pathogenetic autoimmune processes, particularly in systemic lupus erythematosus, but their role in RA is less clear. We aimed to study the role of TLR7 and TLR9 in the pathogenesis of inflammatory arthritis by antagonizing or stimulating them in rats with pristane-induced arthritis (PIA).

Materials and Methods Arthritis was induced in Dark Agouti rats with the mineral oil pristane. Antagonists or agonists, respectively, for TLR7 and TLR9, a non-inhibitory control sequence or PBS as placebo were applied every other day. Treatment was started before disease induction. Arthritis was scored using established scoring systems, inflammation and bone erosion were quantified by histological analysis. Serum cytokine levels were measured by ELISA.

Results While the control sequence showed no effect on arthritis development and severity, the TLR9 antagonist reduced arthritis severity significantly in PIA. In contrast, a slight aggravation of disease severity was observed in animals treated with the TLR7 antagonist. Inhibition of TLR9 led to strongly reduced bone erosion, whereas it appeared moderately aggravated in animals treated with the TLR7 inhibitor. Furthermore, IL-6 serum levels were reduced in animals treated with the TLR9 antagonist. However, these effects were only seen when the inhibitor was applied before disease onset. When treatment with the antagonists was started at disease onset, neither disease severity nor bone erosion were affected. Treatment with agonists for TLR9 or TLR7 showed no significant effect on disease severity in animals treated with the TLR9 agonist. In contrast, disease was significantly aggravated in animals treated with the TLR7 agonist and this effect was more pronounced than that observed in previous experiments with the TLR7 antagonist.

Conclusions Inhibition of TLR9 in rats with PIA significantly reduced inflammation and bone erosion whereas stimulation of TLR7 aggravated disease severity. Therefore, these results suggest different roles for TLR7 and TLR9 in the T-cell-dependent initiation phase of PIA and thus an important involvement of the DNA (CpG) recognizing TLR9 and the RNA recognizing TLR7 in the initiation of autoimmune arthritis which needs to be further elucidated in ongoing and future experiments.

Abatacept (CTLA-4Ig) Treatment Reduces T-Cell Apoptosis and Regulatory T-Cell Suppression in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) 11

M. Bonelli, L. Göschl, S. Blüml, T. Karonitsch, K. W. Steiner, G. Steiner, J. Smolen, C. Scheinecker
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Objective Abatacept (CTLA-4Ig) blocks CD28-mediated T-cell activation by binding to the costimulatory B7 ligands CD80/CD86 on

antigen-presenting cells (APC). Costimulatory molecules, however, can also be expressed on T-cells upon activation. Therefore the aim of our study was to investigate direct effects of CTLA-4Ig on distinct T-cell subsets in RA patients.

Methods Phenotypic and functional analyses of CD4⁺ T-cells, including CD4⁺FoxP3⁺CD25⁺ regulatory T-cells (Treg), from RA patients were performed before and during CTLA-4Ig therapy. In addition T-cells from HC were analysed upon in-vitro culture with CTLA-4Ig or anti-CD80 and anti-CD86 antibodies. Apoptotic DNA fragmentation in CD4⁺ and CD4⁺FoxP3⁺ T-cells was measured by TUNEL staining.

Results We observed an increase in T-cells, including Treg cells, after initiation of CTLA-4Ig therapy, which was linked to a downregulation of activation-associated marker molecules and CD95 on CD4⁺ T-cells and Treg cells. CTLA-4Ig decreased CD95-mediated cell death in vitro in a dose-dependent manner. Functional analysis of isolated Treg cells from RA patients further revealed a diminished suppression of responder T-cell proliferation. This was found to be due to CTLA-4Ig-mediated blocking of CD80 and CD86 on responder T-cells that led to a diminished susceptibility for Treg cell suppression.

Conclusion CTLA-4Ig therapy in RA patients exerts effects beyond the suppression of T-cell activation, which has to be taken into account as an additional mechanism of CTLA-4Ig treatment.

Establishment of In-Vivo Multimodal [18F]FDG PET-CT Imaging for the Combined Assessment of Joint Inflammation and Destruction in Experimental Arthritis 12

S. Hayer¹, M. Zeilinger², M. Dumanic², B. Niederreiter¹, T. Shvets¹, J. S. Smolen¹, M. Hacker², K. Redlich¹, M. Mitterhauser²

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, and

²Radiochemistry and Biomarker Development Unit, Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Medical University of Vienna, Austria

Objective To establish in-vivo multimodal [18F]FDG (fluorodeoxyglucose) positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) imaging for the assessment and colocalization of systemic inflammatory processes and bone destructions in human tumour necrosis factor transgenic (hTNFtg) mice, an established mouse model of chronic inflammatory, erosive polyarthritis.

Methods Isofluran-anesthetized 15-week-old hTNFtg mice and their non-tg wt littermates were used for [18F]FDG PET-CT scans using an Inveon small animal PET/CT/SPECT multimodality system (Siemens Medical Solutions, Knoxville, Tennessee, USA). Mice received [18F]FDG (~25 MBq) either by intra-venous injection for dynamic (0–90 min) or by intra-orbital injections for static PET scans (45 min post injection) followed by whole-body and high-resolution leg CT scans (800 kV, 500 μ A, 800 ms, 360 projections, FOV whole-body: 10 cm or legs: 4 cm, Feldkamp, Ramp filter). PET reconstructions were conducted with OSEM3D/MAP, FBP algorithm using the Inveon Acquisition Workplace software (Siemens Medical Solutions). PET images were converted into standardized uptake values (SUV) correcting for injected activity and body weight. Quantitative [18F]FDG uptake values were determined as SUV (g/ml) in manually drawn volumes of interest (VOIs) of selected regions like knees, ankles and brain. Joints were subsequently isolated, fixed in 7 % formaldehyde for 24 h and stored in 70 % ethanol for ex-vivo high-resolution μ CT imaging using a Scanco μ CT35 scanner (energy: 55 kVp; 145 μ A, 8 W; FOV/diameter 12.3). To further link PET-CT images with the extent of synovial inflammation, bone and cartilage destruction, histological analysis was performed in hematoxylin-eosin (H&E), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and toluidine-blue (TB)-stained paraffin-embedded sections of decalcified paws and knees.

Results We observed an increased accumulation of [18F]FDG in various inflamed joints including knees, ankles, shoulders, elbows, wrists, hips, iliosacroiliac and atlanto-axial joints from hTNFtg mice compared to wt littermates. We also found the expected accumulation in metabolic active organs such as liver, kidneys, heart, brain and

bladder in both genotypes. Time-activity curves (TACs) of dynamic PET scans demonstrated similar pharmacokinetic distribution and accumulation of [18F]FDG in both genotypes indicating a binding equilibrium at 50 minutes post injection (PI) of the radiopharmaceutical. Quantitative analysis of selected VOIs revealed significantly increased uptake values of [18F]FDG in knees and ankles but not in brain from hTNFtg mice compared to wt controls. Fusion of PET images with CT scans showed colocalized bone destructions throughout inflamed articular joints. Subsequent ex-vivo high-resolution μ CT images confirmed severe joint destruction in these animals. Histopathological analysis revealed severe synovial inflammation, subchondral bone erosion, cartilage erosions and proteoglycan loss in affected joints from hTNFtg mice.

Conclusion In-vivo small animal multimodal [18F]FDG PET-CT imaging provides an objective, non-invasive imaging tool for simultaneous detection of inflammatory processes and morphological features of bone destruction in arthritic mice. Future longitudinal PET-CT scans will provide further insights for its use of monitoring therapeutic effects as well as disease progression in experimental arthritis.

Diverse Anti-Osteoclastogenic Effects of Baricitinib and Tofacitinib on Ex-Vivo Osteoclastogenesis 13

A. Hayer, T. Shvets, K. van Dalwig, B. Niederreiter, J. S. Smolen, K. Redlich

Division of Rheumatology, Vienna, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Objective To investigate direct and indirect effects of the two Janus kinase (JAK) inhibitors baricitinib, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor, and tofacitinib, a selective JAK3 inhibitor, on M-CSF and RANKL-mediated osteoclastogenesis ex vivo.

Methods Osteoclast cultures were generated from mouse spleen- and bone marrow-derived monocytes in presence of M-CSF (30 ng/ml, R&D) and RANKL (50 ng/ml, R&D). To address effects of tyrosine kinase inhibitors on osteoclastogenesis under physiological or inflammatory conditions, osteoclast cultures were generated from both wt and human tumour necrosis factor transgenic (hTNFtg) mice in presence or absence of different concentrations (100 nM, 1 μ M, 5 μ M and 10 μ M) of baricitinib (JAK1 and 2 inhibitor) and tofacitinib (JAK3 inhibitor, both from Selleckchem). Osteoclast differentiation was identified by tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining (Sigma-Aldrich). The number of TRAP⁺ mononucleated osteoclast precursor was counted on day 3 and of mature TRAP⁺ multinucleated osteoclasts (more than 3 nuclei) were counted on day 3 and 7. QPCR analysis of osteoclast markers including MMP-9, NFATc1, TRAP, RANK, Calcitonin receptor, Cathepsin K was performed from RNA isolated on day 4 and day 7. Cell proliferation was determined by MTT assay (Roche). Mouse synovial fibroblasts were also cultured and incubated with JAK inhibitors. After 24 h mRNA was isolated and used for qPCR analysis of RANKL and MMP expression.

Results We observed a direct inhibitory effect of baricitinib but not of tofacitinib on M-CSF and RANKL-mediated osteoclastogenesis. We demonstrated a significant reduction in mature osteoclast numbers by 10 μ M and 5 μ M baricitinib. Lower concentration did not reveal any significant changes in osteoclast differentiation in both spleen- and bm-derived osteoclasts. In line with this finding, we also observed a significant decrease in specific osteoclast markers such as MMP-9, NFATc1, TRAP, RANK, Calcitonin receptor, Cathepsin K by qPCR analysis of mRNA. In contrast we found a prominent upregulation of NFATc1 in presence of tofacitinib. Next, we found a significant downregulation of RANKL production by both inhibitors in hTNFtg mouse synovial fibroblasts.

Conclusion The JAK1 and 2 inhibitor baricitinib exhibited anti-osteoclastogenic effects in vitro by both direct inhibition of osteoclast differentiation and indirectly by blocking RANKL expression of synovial fibroblasts. In contrast, the JAK3 inhibitor tofacitinib does not directly block in-vitro osteoclastogenesis, but significantly increases NFATc1 expression and slightly increases osteoclast formation. Furthermore, tofacitinib modulates osteoclastogenesis by inhibiting RANKL expression of synovial fibroblasts.

B. Kinderrheumatologie

Complement Analysis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (WIELISA, SC5b9-ELISA) 14

J. Brunner¹, T. Giner¹, L. Hackl¹, R. Würzner²

¹Department of Pediatrics and ²Division of Hygiene and Medical Microbiology 2, Medical University Innsbruck, Austria

Background Juvenile idiopathic arthritis is a well researched disease in the group of autoimmunopathies. Beside the deregulation of T-cells and cytokines also the complement system is involved in the pathogenesis of this group of diseases.

Methods This prospective longitudinal study investigated the contribution of the complement system in patients with juvenile idiopathic arthritis using practicable ELISA techniques (Wieslab® screening kit; SC5b9 soluble terminal complement complex ELISA). Serum and plasma of the peripheral blood and the synovial fluid were investigated for the activity of the 3 complement pathways – classical (CP), mannose binding lectin (MBL), and the alternative pathway (AP) and total complement activity by measuring SC5b9. Results were compared to published reference controls and 18 children without activation of inflammation as an age-matched control group.

Results In total 57 samples of peripheral blood (PB) and 8 samples from synovial fluid (SF) from 28 children with JIA were investigated in a longitudinal observation during acute phase and remission. The screening of complement system showed debasement of the AP (8 of 10) and CP (7 of 10) in patients during acute phase (7 of 10). The SC5b9 measurement showed a significant ($p < 0.002$) higher amount in plasma (3.6 AU/ml in median) and serum (31.4 AU/ml) during acute phase compared to the control group (serum – 7.72 AU/ml and plasma – 1.25 AU/ml in median).

Conclusion In conclusion, the study confirmed that the CP and AP of the complement system are main contributors in the pathogenesis of JIA. Because of significant elevation of SC5b9 in acute phase of JIA, complement blockade with Anti-C5 may be a therapeutical option in the future.

Transitionsprogramm für Jugendliche und junge Erwachsene mit juveniler idiopathischer Arthritis 15

S. Hemberger, S. Krupan

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung/Ziel JiA ist eine der häufigsten Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Oft besteht sie über das Jugendalter hinaus und kann zu körperlichen Beeinträchtigungen und Einschränkungen im Alltag führen, weshalb eine weitere medizinische Behandlung an einer internistisch-rheumatologischen Abteilung erforderlich ist. Für eine zufriedenstellende Weiterbetreuung ist ein strukturierter, individueller und begleiteter Betreuungswechsel (= Transition) international anerkannt. Adoleszente Patienten mit chronischen Erkrankungen haben jedoch oft ein unzureichendes Krankheits- und Medikamentenwissen und benötigen daher professionelle Unterstützung, um für diesen Wechsel gut vorbereitet zu sein.

Methoden Diese Studie erstellt und evaluiert ein Transitionsprogramm für adoleszente Patienten mit JiA. Die Patienten (18–25 Jahre) werden randomisiert einer Interventions- (IG) und Vergleichsgruppe (VG) zugeteilt. Zu Beginn, nach 6 bzw. 18 Monaten werden mittels Fragebögen die Themen Krankheits- und Medikamentenwissen, Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Krankheitsverarbeitung, Ressourcen, Selbstmanagement sowie Selbstwirksamkeit erhoben. Während die VG die gesamten 18 Monate in der päd. Betreuung verbleibt, absolviert die IG insgesamt 10 Studienvisiten. In der VG kommt es zu einem Erstgespräch sowie 5 Folgeterminen mit der Klin. Psychologin, um ein individuelles Transitionsprogramm zu erarbeiten. Die Patienten

sollen zu Experten der eigenen Erkrankung werden. Die Übergabe erfolgt etwa 6 Monate nach dem Erstgespräch in Absprache mit Patienten, Ärzten und Klin. Psychologin. Im Anschluss folgen 3 Evaluations- und Adaptionsgespräche sowie ein Abschlussgespräch.

Erwartete Ergebnisse Die erfassten Parameter Krankheitsaktivität, Krankheits- und Medikamentenwissen, selbständiger und positiver Krankheitsumgang haben einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Ebenso soll ein individueller Transitionsplan mit Fokus auf die erworbenen Ressourcen einen positiven Einfluss auf die Krankheitsaktivität bzw. die Erkrankung haben.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Adoleszente Patienten haben oft wenig Interesse, Krankheits- und Medikamentenwissen zu erwerben, und sind häufig nicht bereit für einen Betreuungswechsel. Neben gesundheitlichen Folgen für den Einzelnen sind auch ökonomische und gesundheitspolitische Konsequenzen relevant, wenn Patienten diesen ohne professionelle Hilfe meistern müssen.

Makrophagenaktivierungssyndrom und Interleukin-1-Hemmung bei „systemic onset“ juveniler idiopathischer Arthritis (soJIA) 16

A. Ulbrich¹, S. Fodor¹, B. Keck², E. Perneczky-Hintringer², W. Emminger¹

¹Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien; ²St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

Die seit Jahren angewendete Therapie bei Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) besteht aus hochdosierten Kortikosteroiden (CS) kombiniert mit Cyclosporin A (CSA) und Etoposid. Wir berichten über zwei Kinder mit soJIA, die während eines MAS mit Interleukin-1-Hemmung behandelt wurden. Die erste Patientin ist ein 12-jähriges Mädchen mit schwerem MAS im Rahmen der ersten Episode einer soJIA. Als Erstsymptome traten Fieber, Exanthem, Arthralgien, Erbrechen, Leukozytose und erhöhte Entzündungsparameter auf. Bereits 2 Wochen nach dem ersten Fieber zeigte sich ein MAS mit nicht messbar hohen Ferritinwerten, erhöhten Triglyceriden und erhöhten Leberwerten. Im Nierenversagen wurde der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra verabreicht, gefolgt von einer prompten Besserung des entzündlichen Bildes. Ein Monat nach Beginn der Symptome war das Ferritin bei 1300 µg/l und die LDH bei 700 U/l. Erst nach Erhöhung der Anakinradosis auf 2,5 mg/kg/d kam es zu einem weiteren langsamen Abfall der Ferritin- und LDH-Werte. Derzeit ist unsere Patientin unter CSA (nur noch einmal täglich 50 mg), Anakinra (2 × 100 mg) und Prednison (0,06 mg/kg jeden 2. Tag) beschwerdefrei.

Die zweite Patientin ist ein 10-jähriges Mädchen mit soJIA und Zustand nach Fontan-Korrektur. Die Diagnose der soJIA wurde im Alter von 7 Jahren aufgrund von Fieber, Arthralgien und einer Arthritis gestellt. Die Patientin erhielt zuerst eine Therapie mit hochdosiertem CS und Methotrexat. Mit dem Ziel einer raschen Reduktion der Kortikosteroide wurde im Verlauf der Interleukin-1-Antikörper Canakinumab s.c. verabreicht. Ein Jahr nach Diagnosestellung kam es im Rahmen eines Infekts der oberen Atemwege zu einer Exazerbation der Grunderkrankung mit einem MAS. Klinisch zeigte sich eine Hepatosplenomegalie (Milzgröße 17 cm) und Serositis bei gleichzeitig deutlich erhöhten Entzündungsparametern (CRP 19,9 mg/dl) und erhöhtem Ferritin (6058 µg/l). Es wurden hochdosierte CS verabreicht und die geplante Dosis von Canakinumab vorgezogen. Innerhalb von wenigen Tagen fieberte die Patientin ab, die erhöhten Parameter des MAS sanken deutlich (CRP 1,34 mg/dl, Ferritin 1232 µg/l) und innerhalb von 3 Wochen besserte sich auch die Splenomegalie (Milzgröße 13 cm). Derzeit ist unsere Patientin unter Canakinumab (4 mg/kg alle 4 Wochen) und seit Kurzem auch ohne Methotrexat beschwerdefrei. Unsere beiden Patientinnen mit soJIA und MAS haben sehr gut und rasch auf eine Erhöhung der Dosis bzw. eine Verkürzung des Intervalls der Interleukin-1-Blockade angesprochen. Während der Therapie haben wir keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet.

C. Klinische Studien und Präsentationen

Rheumatoid Arthritis Patient's Opinion When Being in Remission: Why Many Patients Classify Their Disease Activity as "Good" But Not "Excellent" 17

B. Rintelen¹, J. Sautner¹, A. Leeb², A. König³, N. Fritzer⁴, C. Zieger¹, H. P. Brezinschek⁵, B. F. Leeb¹

¹NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie; Karl Landsteiner Institut für klinische Rheumatologie, II. med. Abteilung, NÖ LKH Stockerau;

²Ordination, Hollabrunn; ³NÖ LKH Stockerau; ⁴NÖ LKH Korneuburg;

⁵Department für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Abteilung, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich

Aim Remission is the goal in treating rheumatoid arthritis (RA) patients. In a chronic disease like RA, the patient's perspective may differ from the opinion of the treating physician [1]. We ask our patients to rate their satisfaction with disease activity as such on a numerical scale from 1 "excellent" to 5 "failed" (PATSAT). In 3130 consecutive assessments, 529 in 247 patients fulfilled remission criteria according to DAS28 as well as to RADAI-5. 63 % indicated PATSAT "excellent", 35 % "good" and 2 % worse than that. It was of interest to investigate why one third of these patients rated in a different way as expected.

Methods Remission was defined as a DAS28-ESR ≤ 2.6 and a RADAI-5 ≤ 1.4 to obtain a clinical as well as a patient-related outcome defining disease activity. 44 consecutive RA patients in remission classifying their PATSAT as 1 or 2 where asked for their reason to rate this way. Patients' clinical aspects were related to PATSAT 1 and 2. We had a closer look at the last two assessments of these patients to obtain information if disease course influences the decision. Moreover, three clinical psychologists categorized the obtained answers based on anxiety and/or depression. We present the differences in the two groups.

Results Twelve patients rated PATSAT 1 and 32 PATSAT 2. Patients did not differ in age, gender, disease duration or RA therapy. We observed two different types of answers: First, patients with PATSAT 1 do not mention any clinical aspects of RA except pain, whereas this is the case in 91.3 % of the patients with PATSAT 2. Moreover, pain seems to be important for scoring differently: If pain is part of the answers of patients with PATSAT 1 (in 25 %), there is definitely no pain at all, whereas in one third of the answers of patients with PATSAT 2 pain is the cause to rate this way. There also seems to be a more anxious and depressive attitude to the disease course when ranking PATSAT 2 and not PATSAT 1. Patients with PATSAT 1 had a lower CDAI, SDAI, RADAI-5, HAQ-DI, VASpain and VASGH than patients with PATSAT 2. More patients with PATSAT 1 were in Boolean Remission. Disease course in the past shows more disease activity and higher HAQs in patients with PATSAT 2 than with PATSAT 1.

Summary/Conclusion Pain and a higher level of anxiety/fear of worsening as well as a more unfortunate disease course may be the main reasons for patients to classify remission in RA as a state of "good" but not "excellent".

References:

1. Leeb BF, Sautner J, Leeb BA, et al. Lack of agreement between patients' and physicians' perspectives of rheumatoid arthritis disease activity changes. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 441–6.

After One Year of Treatment with Biologicals, "New-comers" Achieve a Comparable Outcome as Patients on Established Therapy. Characteristics of Austrian Rheumatoid Arthritis Patients; One-Year Follow-Up Data from BIOREG, the Austrian Registry for Biologicals 18

B. Rintelen¹, M. Herold², F. Singer³, J. Hitzelhammer⁴, J. Zwerina⁵, W. Halder⁶, G. Eichbauer-Sturm⁷, R. Puchner⁸, M. Stetter⁹, B. F. Leeb¹⁰

¹NÖ Zentrum für Rheumatologie, Karl Landsteiner Institut für klinische Rheumatologie, II. med. Abteilung, NÖ LKH Stockerau; ²Medizinische Universitätsklinik Innsbruck; ³BIOREG, Wien; ⁴Wiener Gebietskrankenkasse, Gesundheitszentrum Mariahilf, Wien; ⁵1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; ⁶Tiroler LKH Hochzirl; ⁷Ordination, Linz; ⁸Ordination, Wels; ⁹Medizinische Abteilung, NÖ LKH Amstetten, Österreich

Aim The aim of this evaluation was to figure out eventual differences with respect to safety and disease activity (DA) in patients (pts) with RA included in BIOREG either on long-term biologics or new beginners on biologics after one year of treatment.

Methods RA pts starting their first biologic treatment (NEW) and pts included in BIOREG on established therapy (ET) were compared with respect to demographic aspects, DA (DAS28, RADAI-5), HAQ-DI at baseline and after one year follow-up (± 3 months). Moreover, the percentages of remission (according to Boolean criteria [BC], to DAS28 and to RADAI-5) after the 1-year observation were calculated. Safety concerns were recorded. If not otherwise indicated, median values (first and third quartile) are given.

Results Two hundred and ninety pts (257 ET, 33 NEW) of a total of 857 RA pts were included into this evaluation as a full dataset was available. Disease duration amounted to 8.0 years (5.0, 13.0) for ET and 4.0 years (1.0, 9.0) for NEW pts, 78.5 % were female, 81.8 % respectively, the median age was 59.0 years (48.0, 67.0) and 57.0 (44.0, 70.0), respectively. ET pts were on biologic DMARDs since 3.05 years (1.47, 5.94). No difference in DA can be observed after 1 year according to the DAS28 (ET 2.60 [1.81, 3.43] and NEW 2.41 [1.54, 3.28]), the RADAI-5 (ET 2.2 [1.0, 4.0] and NEW 2.4 [1.0, 3.8]), BC (ET 24.9 % vs. NEW 24.2 %), DAS28 remission (50.6 % vs. 57.6 %), RADAI-5 remission (36.2 % vs. 30.3 %), respectively. Likewise, no difference in HAQ-DI scores after one year was observed. Forty-eight adverse events had to be noticed in the ET pts (22 %) and 15 in the NEW pts (46 %), most likely infections. Malignant diseases occurred in 4 pts (3 ET and 1 NEW).

Summary/Conclusion After 1 year of biologic treatment all pts achieve a comparable level of disease activity control. A high percentage of remission in both groups can be observed. Adverse events occur more frequently during the early phase of biologic treatment.

Disclosures BIOREG is supported by an industrial grant.

After One Year of Treatment with Biologicals, "New-comers" Achieve a Comparable Outcome as Patients on Established Treatment. Characteristics of Austrian Patients with Psoriatic Arthritis and Spondylarthritis; One-Year Follow-up Data from BIOREG, the Austrian Registry for Biologicals 19

B. Rintelen¹, M. Herold², F. Singer³, J. Hitzelhammer⁴, J. Zwerina⁵, W. Halder⁶, G. Eichbauer-Sturm⁷, R. Puchner⁸, M. Stetter⁹, B. F. Leeb¹⁰

¹NÖ Zentrum für Rheumatologie, Karl Landsteiner Institut für klinische Rheumatologie, II. med. Abteilung, NÖ LKH Stockerau;

²Medizinische Universitätsklinik Innsbruck; ³BIOREG, Wien; ⁴Wiener Gebietskrankenkasse, Gesundheitszentrum Mariahilf, Wien;

⁵1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; ⁶Tiroler LKH Hochzirl; ⁷Ordination, Linz; ⁸Ordination, Wels; ⁹Medizinische Abteilung, NÖ LKH Amstetten, Österreich

Aim The aim of this evaluation was to figure out eventual differences with respect to safety and disease activity (DA) in patients included in BIOREG with spondylarthritis (SPA) and psoriasisarthritis (PSA) on long term-treatment or beginners with biologic DMARDs after one year of treatment.

Methods SPA and PSA pts starting their first biologic treatment (NEW) and pts treated with established biologic treatment for a longer time (ET) were compared with respect to demographic aspects, disease activity (DA; BASDAI in SPA; total TJC and total SJC in PSA). Safety concerns were recorded. If not otherwise indicated, median values (first and third quartile) are given.

Results SPA: One-hundred-seventy pts (146 ET, 24 NEW) of a total of 362 SPA pts were included into this evaluation as a full dataset was available. Disease duration amounted to 7.0 years (4.0, 15.0) for ET and 3.0 years (1.0, 8.5) for NEW SPA pts. For ET 75.4 % were male, the age was 45.0 years (36.0, 52.0), for NEW pts 79.2 % and 40.5 (33.5, 49.5), respectively. ET pts were on biologic DMARDs since 4.21 years (2.17, 5.91). A slight difference in DA can be observed after 1 year according to the BASDAI in favour of NEW (ET 2.45 [1.23, 3.88] and NEW 1.93 [1.20, 3.10], respectively). PSA: One-hundred-four pts (85 ET, 19 NEW) out of 239 PSA pts were included into this evaluation, as a full dataset was available. Disease duration amounted to 8.0 years

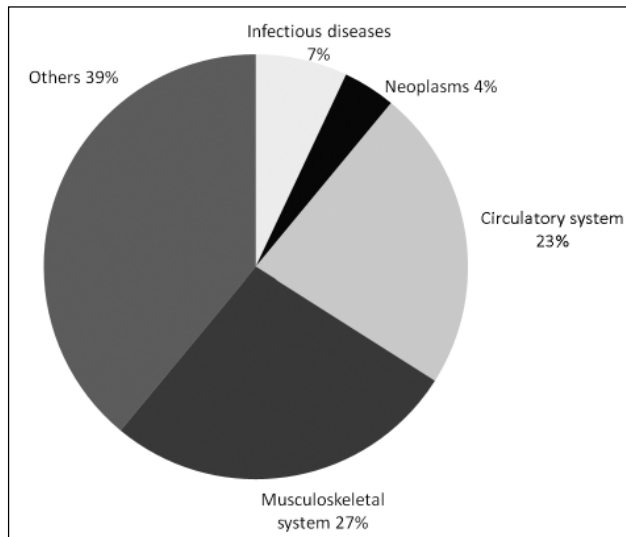


Figure 2: Gärtner M, et al. Distribution of the main diagnostic groups among “non-rheumatology” patients tested for RF and ACPA (n = 2251).

(4.0, 14.0) for ET and 3.0 years (1.0, 10.0) for NEW pts, 60.7 % were male, 57.9 % respectively, the age was 53.0 years (45.0, 59.0) and 47.0 (39.0, 54.0), respectively. ET pts were on biologic DMARDs since 3.75 years (1.77, 5.74). No difference in DA can be observed after 1 year according to TJC (ET as well as NEW 0.0 [0.0, 1.0]), to SJC (ET as well as NEW 0.0 [0.0, 0.0]). In both groups, 63 adverse events (AEs) had to be noticed in 50 ET pts (21.7 %) and 10 in 10 NEW pts (23.3 %), most likely infections (27 times, 37 % of all AEs). In SPA pts, 62.2 % of all AEs were classified as serious, in PSA pts 57.1 % of all AEs, respectively.

Summary/Conclusion After 1 year of biologic treatment, all pts achieve a comparable level of disease activity control. Adverse events occur in both groups in around 20 % with high percentage of serious AEs.

Disclosures BIOREG is supported by an unrestricted industrial grant.

Predictive Utility of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor – A Retrospective Data Analysis

20

M. Gärtner, M. Schneeweiss, J. S. Smolen, K. P. Machold
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Background/Purpose Antibody profiling encompassing rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) supports diagnosis in patients with rheumatoid arthritis (RA). However, RF and ACPA are not specific for RA, and predictive values of tests depend heavily on the population in which such tests are performed. Because testing for these antibodies is frequently ordered by non-rheumatologists, at substantial costs, we sought to determine the predictive values of such testing in patients of a large tertiary hospital.

Methods Results of all RF and ACPA tests performed in the Vienna General Hospital between 2006 and 2012 were obtained from the Department of Laboratory Medicine and the ordering departments were determined. Diagnoses were extracted from the hospital-wide database. Positive and negative predictive values (PPV and NPV) of RF and ACPA were evaluated.

Results Between 2006 and 2012, 50,138 RF and ACPA tests in 5496 patients were performed. Among these, 31.2 % were positive for RF, 23.5 % for ACPA and 21.6 % were positive for both antibodies. For 3146 patients (57 % of all patients in whom RF/ACPA was tested) the tests were not ordered by the Department of Rheumatology. The tests were requested by the Departments of Infectiology (32 %), Angiology (11 %), Nephrology (8 %), Cardiology (4 %), Gastroenterology (3 %), Oncology (3 %), Endocrinology (2 %), Pneumology (1 %), Hematology (1 %),

Table 1: Studenic P, et al. Hazard ratios (HR) for discontinuation of treatment for an inception cohort (n = 260) and the total cohort (n = 695).

Inception cohort			
	HR	Confidence interval	p-value
Treatment segment	1.275	1.179–1.380	< 0.001
CDAI	1.023	1.012–1.034	< 0.001
Age	0.990	0.980–1.000	0.045
ALT	0.990	0.938–0.998	0.008
Total cohort			
	HR	Confidence interval	p-value
Treatment segment	1.138	1.076–1.203	< 0.001
CDAI	1.024	1.016–1.033	< 0.001
Age	0.990	0.938–0.998	0.010
Haemoglobin	0.894	0.837–0.954	0.001

Pediatrics (2 %), Ophthalmology (2 %), Dermatology (6 %), Pediatric Psychiatry (5 %) and the Department of Orthopedics (8 %). 2251 of the 3146 patients had a documented diagnosis (**Figure 2**). Among the 3146 patients, 218 (8.8 %) were positive for RF, 118 (3.2 %) for ACPA and 56 (2.3 %) patients tested positive for both antibodies. PPV and NPV for the presence of musculoskeletal diseases were 31.7 % and 80.9 % for RF and 42.4 % and 81.5 % for ACPA testing. However, for presence of chronic inflammatory musculoskeletal diseases (ICD-10-Codes M05.X to M09.X and M30.X to M35.X) PPV were only 16.1 % for RF and 30.5 % for ACPA. NPV were 94.7 % and 94.4 %, respectively.

Summary/Conclusion RF and ACPA testing was frequently ordered by non-rheumatologists. In this patient group, we found a relatively high NPV (95 %) but a very low PPV of 16–30 %. Thus, > 70 % of positive tests did not contribute to a diagnosis of inflammatory musculoskeletal disease. This observation underscores the necessity to use such testing only in the appropriate clinical context.

The First Treatment Often Shows the Best Outcome and Anaemia Should Be Considered – Analyses of Treatment Retention in an Observational RA Cohort

21

P. Studenic¹, F. Alasti¹, J. Smolen¹, H. Haslacher², D. Aletaha¹

¹Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, und

²Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich

Aim The last decade brought major advances in treatment choices for rheumatoid arthritis (RA) patients. The first choice in the treatment of RA patients is methotrexate (MTX) with a rapid step up to alternative conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologicals according to established treatment algorithms. Following these strategies, treatment retention can be seen as a surrogate marker for treatment response in clinical practice. We aimed to identify patient or treatment characteristics or comorbidities that are associated with treatment retention in an observational cohort of RA patients.

Methods We identified patients starting DMARD treatment for RA patients from a longitudinal observational database. We considered the first 6 sequential treatments in our analysis, because the number of patients with > 6 treatment was small. We used a two-step forward conditional Cox regression model. In the first step we tested clinical variables and the impact of the sequence of the treatment as well as DMARD category (e.g. csDMARD mono-treatment, non-TNFi biological DMARD, etc); and in the second step we tested the effects of comorbidities using haemoglobin levels, leukocyte counts, serum creatinine and glomerular filtration rate (GFR), alanin-aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl-transferase (GGT) as additional predictors. We finally repeated the analyses using only patients of an inception cohort.

Results 695 patients were identified in our longitudinal observational database for analyses: 78 % female; mean $\pm$ SD disease duration: 4.7 ± 7.9 years; CDAI: 17.6 ± 11.1 ; age: 54.3 ± 12.9 ; 61 % rheumatoid factor positive). The inception cohort comprised 260 patients starting their first DMARD: 74 % female; disease duration: 0.09 ± 0.46 years; CDAI: 17.6 ± 10.9 ; age: 54.3 ± 13.5 ; 56 % rheumatoid factor positive. In analyses of the inception group we found that CDAI, age and treatment segment function as clinical predictors for treatment retention. Function, rheumatoid factor status, anti-citrullinated antibody or disease duration did not contribute significantly in explaining the outcome. The more previous treatments the patient had received, the higher the disease activity, and the younger the patient, the higher the risk for discontinuation of therapy. Considering comorbidities in step 2, only ALT could add significantly in step 2 of the analysis, with higher ALT levels being associated with lower risk of treatment discontinuation (**Table 1**). Whether the high baseline ALT is a consequence of chronic use of pain killers needs to be explored. In this case, the subjective benefit of DMARDs may also contribute to longer retention. When using the complete cohort the same clinical variables were found significant. Concerning laboratory surrogates of comorbidities, only higher haemoglobin levels were associated with a lower risk of treatment discontinuation (**Table 1**). ALT did not associate with treatment retention in the complete cohort.

Summary/Conclusion Patients on their first DMARD treatment show higher retention rates than on subsequent treatments, independent of DMARD category. Anaemia is an important independent risk factor of DMARD discontinuation.

Pain, Dryness and Their Resulting Complaints Affect the Health-Related Quality of Life in Patients with Primary Sjögren's Syndrome – A Qualitative Study 22

A. Lackner¹, M. Duer², A. Ficjan¹, J. Unger³, T. Stamm⁴, W. Graninger¹, C. Dejaco¹

¹Medizinische Universität Graz; ²FH Krems; ³FH Joanneum Bad Gleichenberg; ⁴Medizinische Universität Wien, Österreich

Aim This qualitative study was conducted to explore perspectives and needs of patients with PSS influencing health-related quality of life (HRQL).

Methods We recruited 20 PSS patients fulfilling the American-European consensus classification criteria out of the PSS cohort of the Medical University Graz, Austria. A total of 6 focus group sessions were performed. A discussion guide with 4 open-ended questions was developed based on a literature review. The questions contained the components of the definition of HRQoL (physical, mental, social, daily life). All interviews were audio-recorded and transcribed verbatim. A modified meaning condensation procedure was used to analyse the data.

Results All patients were female, the mean age ($\pm$ SD) was 61 ± 8 years. Disease duration average was 5 ± 2 years. The average duration of the focus group sessions was 58 ± 13 minutes. The meaning condensation procedure resulted in 484 meaning units, 254 subconcepts and 82 concepts. The concepts could be summarized into 4 main dimensions: physical dimension, psychological & emotional challenges, social life & daily living and additional factors. Most concepts were found in the physical dimension which consisted of 4 concepts: pain, dryness, drug side effects and additional physical complaints. "Dryness" was further subdivided into different groups according to conditions resulting from dryness like e.g. burning of the skin, loss of sense of taste and smell, weight loss because of impossibility to eat and chew food, as well as the impossibility to cry. Crying was an important concept related to psychological and emotional challenges, as well. Among "additional physical complaints", stomach pain, obstipation and fatigue were most frequently mentioned. Social life and daily living contained aspects like dependency on relatives, impaired social contacts and household activities. The additional factors contained concepts like coping strategies and additives for daily life.

Summary/Conclusion PSS patients suffered most from consequences of dryness such as burning, loss of the sense of taste and smell, as well as the impossibility to cry. These factors should be included in patient-related outcome measures that are being developed for trials and clinical practice.

Clinical and Ultrasound Parameters Influence the Variability of Patients' and Physicians' Global Assessment in Psoriatic Arthritis 23

A. Lackner, A. Ficjan, J. Gretler, J. Hermann, R. Husic, W. Graninger, C. Dejaco
Medical University of Graz, Austria

Aim The purpose of this study was the identification of clinical and/or ultrasound parameters explaining the discrepancy between patients' (PGA) and evaluator's global assessment (EGA) of disease activity in PsA.

Methods We performed a prospective study on 83 consecutive PsA patients with study visits at baseline and after 6 months. All patients underwent the following clinical assessments: tender (TJ) and swollen joint (SJ) counts (68/66 joint count), PASI, dactylitis score and the Leeds Enthesitis Score. We also recorded the PGA, patients' pain assessment (painVAS), the EGA (all measured on a 100 mm VAS) as well as the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and the HAQ. Ultrasound was performed by an independent investigator blinded to clinical results using an ESAOTE MyLab Twice ultrasound device (6–18 MHz and 4–13 MHz probes). Structural (erosions, osteophytes) and inflammatory changes [gray scale (GS) and Power Doppler (PD)] were investigated at 68 joints and 14 entheses. For statistical analysis, we used SPSS v22. Multivariate regression models were performed to identify the possible association between clinical or ultrasound parameters with EGA and PGA.

Results Mean age of patients was $51.8 (\pm 11.7)$ years, 26.2 % were female, 43.4 % were treated with methotrexate and 37.3 % received anti-TNF agents. Disease activity was differently evaluated by patients and physicians in 65 % of cases: in 53 % ($n = 44$) of patients, PGA scores were higher than EGA and vice versa, 12 % ($n = 10$) of cases had higher EGA scores. EGA and painVAS correlated strongly in patients with high PD scores ($r = 0.756$, $p < 0.001$) in cases with a PD score > 10 , whereas a weak association was observed in patients with low levels of ultrasound inflammation ($r = 0.376$, $p < 0.05$). Besides, a good correlation between EGA and painVAS ($r = 0.823$, $p < 0.001$) was found in patients with a high erosion score (> 20) whereas in patients with low levels of structural damage, the correlation was weak ($r = 0.384$, $p < 0.05$). The association between PGA and EGA was not linked with the degree of ultrasound-verified inflammation or damage. A multivariate regression model was conducted to identify clinical factors explaining the variability of PGA and EGA in PsA patients. Half of the variability of PGA results was explained by painVAS (30.5 %), swollen joints (15 %) and tender joints (6.5 %). Besides, painVAS (B-coeff = 0.534, $p < 0.001$) and HAQ (B-coeff = 6.266, $p < 0.05$) were significant predictors of PGA. The variability of EGA results was mainly explained by the SJ count (48.5 %), SJ also predicted EGA levels (B-coeff = 3.098, $p < 0.001$). In the ultrasound model half of the variability of PGA was explained by painVAS (42.9 %) and GSS-joints (4.7 %) while the EGA results were clarified by GSS-joints (12.9 %), HAQ-score (9.8 %), painVAS (9.1 %) and PD-joints (6.6 %).

Summary/Conclusion EGA and painVAS better correlate in PsA patients with high compared to low levels of ultrasound-verified inflammation or damage. PainVAS and SJ are the most important clinical determinants of PGA and EGA, respectively, whereas the most relevant ultrasound parameters were the GSS-joints and PD-joints score.

Increases in Serum Cholesterol with Baricitinib Treatment Are Associated with Favorable Changes in Apolipoprotein Content and with Improvement in DAS28-CRP in Patients with Rheumatoid Arthritis 24

J. Kremer¹, M. C. Genovese², E. Keystone³, P. Taylor⁴, S. H. Zuckerman⁵, D. E. Schlichting⁶, E. Nantz⁷, S. D. Beattie⁸, W. L. Macias⁹, G. Pun¹⁰

¹Albany Medical College, Albany, USA; ²Div. of Immunology & Rheumatology, Stanford University School of Medicine, California, USA; ³R MacDonald Centre for Arthritis & Autoimmune Diseases, Mt. Sinai Hospital, Toronto, Canada; ⁴Nuffield Dept. of Orthopaedics, Rheumatology, and Musculoskeletal Sciences Botnar Research Centre, University of Oxford, Oxford, UK; ⁵Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN, USA; ⁶Eli Lilly & Company, Vienna, Austria

Table 2: Dougados M, et al. Improvements in ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, SDAI, and HAQ-DI. Data are % patients (NRI), unless otherwise stated; [†]mTSS analyses imputed using linear extrapolation; *p ≤ 0.05, **p ≤ 0.01, ***p ≤ 0.001 vs. PBO.

	Wk 12			Wk 24		
	PBO (N = 228)	2 mg QD (N = 229)	4 mg QD (N = 227)	PBO (N = 228)	2 mg QD (N = 229)	4 mg QD (N = 227)
ACR20	40	66***	62***	42	61***	65***
ACR50	13	34***	34***	22	42***	44***
ACR70	3	18***	18***	8	25***	24***
DAS28-hsCRP ≤ 3.2	17	36***	40***	24	46***	52***
DAS28-hsCRP < 2.6	9	26***	26***	11	31***	33***
DAS28-ESR ≤ 3.2	8	21***	22***	10	29***	32***
DAS28-ESR < 2.6	2	11***	9***	4	14***	16***
CDAI ≤ 10	21	35**	35***	28	45***	52***
CDAI ≤ 2.8	2	10***	9***	4	15***	15***
SDAI ≤ 11	20	33**	35***	29	48***	52***
SDAI ≤ 3.3	1	9***	9***	4	17***	15***
HAQ-DI MCID ≥ 0.22	54	69**	64**	42	64***	60***
mTSS [†] , LS mean Δ	–	–	–	0.70	0.33*	0.15**
Erosion, LS mean Δ	–	–	–	0.47	0.30	0.11**
JSN, LS mean Δ	–	–	–	0.23	0.03*	0.04*

Aim Treatment with baricitinib (bari), an oral inhibitor of JAK1/JAK2, demonstrated improvements in signs and symptoms of RA through 52 wks in a phase-2b study [1], and also in dose- and time-dependent changes in serum lipids, LDL particle size and HDL and VLDL particle numbers [2]. Increases in HDL, but not LDL cholesterol, correlated with decreases in CRP at wk 12. Changes in serum cholesterol, in apolipoprotein content of LDL, VLDL, and HDL particles were evaluated.

Methods Patients (pts) with RA were randomized to QD doses of placebo (PBO; n = 98) or bari 1 mg (n = 49), 2 mg (n = 52), 4 mg (n = 52), or 8 mg (n = 50) for 12 wks. Pts assigned to 2-, 4-, or 8-mg bari continued blinded treatment for an additional 12 wks. Serum samples were collected through 52 wks for conventional lipid determinations (total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides). Apolipoprotein content was assessed at wks 4 and 12 for PBO, 4-, and 8-mg bari groups.

Results Pts treated with bari through 52 wks maintained a stable cholesterol and triglyceride profile with no further changes beyond wks 12 and 24. Increases in apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and total apolipoprotein CIII were observed with 4- and 8-mg bari with no increase in LDL-associated apolipoprotein CIII. Bari treatment also demonstrated a significant reduction in HDL-associated SAA at the 4- and 8-mg doses compared to PBO while a significant reduction in Lp(a) was observed only in the 8-mg bari group (all p < 0.05). These changes in apolipoproteins coincided with the increases in serum lipids apparent by wk 4. In pts treated across all doses of bari, a significant correlation was observed between change in HDL cholesterol and absolute DAS28-CRP score at wk 12 (r = -0.32, p < 0.001) as well as the change from baseline to wk 12 in the DAS28-CRP (r = -0.28, p < 0.001). Specifically, pts achieving DAS28-CRP < 2.6 and larger decreases in DAS28-CRP demonstrated larger increases in HDL cholesterol. No significant correlations were observed in the PBO arm between HDL and disease activity measures and not between disease activity and total cholesterol or LDL levels in the bari arms.

Conclusion In addition to increases in serum cholesterol and lipoprotein particle number (HDL and VLDL) and size (LDL), there were changes in apolipoprotein content of these particles in pts treated with bari. The increase in HDL cholesterol with bari treatment correlated with an improvement in DAS28-CRP.

References:

1. Taylor P, Genovese MC, Keystone E, et al. Baricitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): A65–A66.

2. Kremer J, Genovese MC, Keystone E, et al. Baricitinib effects on serum cholesterol and circulating lipid particles in a phase 2b study in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): A241.

Baricitinib, an Oral Janus Kinase (JAK)₁/JAK₂ Inhibitor, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to cDMARD Therapy: Results of the Phase-3 RA-BUILD Study 25

M. Dougados¹, D. van der Heijde², Y.-C. Chen³, M. Greenwald⁴, E. Drescher⁵, J. Liu⁶, S. D. Beattie⁶, I. de la Torre⁶, T. Rooney⁶, D. E. Schlichting⁶, S. de Bond⁶, P. Emery⁷, J. S. Smolen⁸

¹Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Paris, France; ²Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ³Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan; ⁴Desert Medical Advances, Palm Desert, USA; ⁵Veszprém Csolnoky Ferenc County Hospital, Veszprém, Hungary; ⁶Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN, USA; ⁷Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, UK; ⁸Medical University of Vienna, Austria

Aim In ph-2 studies, baricitinib (bari) improved disease activity with an acceptable safety profile in patients (pts) with active RA and inadequate response (IR) to conventional DMARDs (cDMARDs). The objective was to report results from a 24-week (Wk) global ph-3 study of bari in pts with active RA and an IR or intolerance to ≥ 1 cDMARD.

Methods Pts with active RA (TJC & SJC ≥ 6 & hsCRP ≥ 3.6 mg/L) with stable background treatment were randomized 1:1:1 to placebo (PBO) or bari (2 or 4 mg) QD, stratified by region and baseline joint erosion status, with rescue from Wk 16 for non-responders. Primary endpoint was ACR20 response at Wk 12 for bari 4 mg vs. PBO.

Results Of 684 randomized pts, 81 % were seropositive with mean baseline DAS28 of 5.55 (-hsCRP) and 6.22 (-ESR). Rescue rates were 9 %, 7 %, and 24 % for bari 2 mg, 4 mg, PBO, respectively. ACR20 response at Wk 12 was 62 % with bari 4 mg vs. 40 % with PBO (p ≤ 0.001). Improvements in ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, SDAI, and HAQ-DI were seen (Table 2), many as early as Wk 1. Change in mTSS at Wk 24 was lower with bari 2 or 4 mg vs. PBO (p ≤ 0.05, p ≤ 0.01, respectively). TEAE and SAE rates, including serious infections, were similar among pts receiving bari 2 or 4 mg or PBO (SAEs: 3 %, 5 %, 5 %, respectively). There were no GI perforations or opportunistic infections. In the bari 4 mg group, 1 TB case and 1 NMSC case occurred. In the PBO group, 2 deaths and 2 MACE occurred. Lab findings were similar to ph 2; few abnormalities led to discontinuation.

Table 3: Genovese MC, et al. Improvements in ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, SDAI, and HAQ-DI. Data are % patients achieving response (NRI); * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ vs. PBO.

	Wk 12			Wk 24		
	PBO (N = 176)	2 mg QD (N = 174)	4 mg QD (N = 177)	PBO (N = 176)	2 mg QD (N = 174)	4 mg QD (N = 177)
ACR20	27	49***	55***	27	45***	46***
ACR50	8	20**	28***	13	23*	29***
ACR70	2	13***	11**	3	13***	17***
DAS28-hsCRP ≤ 3.2	9	24***	32***	11	20*	33***
DAS28-hsCRP < 2.6	4	11**	16***	6	11	22***
DAS28-ESR ≤ 3.2	4	13**	12**	7	12	17**
DAS28-ESR < 2.6	1	6**	6*	3	5	9*
CDAI ≤ 10	11	24**	28***	15	23	31***
CDAI ≤ 2.8	2	3	6	3	5	9*
SDAI ≤ 11	9	22***	28***	14	22*	31***
SDAI ≤ 3.3	2	2	5	2	5	9**
HAQ-DI MCID ≥ 0.22	43	59**	67***	30	50***	53***

Conclusion Once-daily oral bari was associated with rapid and sustained clinical improvement and inhibition of radiographic joint damage, with an acceptable safety and tolerability profile. The most robust benefit across measures was seen with the 4-mg dose.

Baricitinib, an Oral Janus Kinase (JAK)₁/JAK₂ Inhibitor, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to TNF Inhibitors: Results of the Phase-3 RA-BEACON Study 26

M. C. Genovese¹, J. Kremer², O. Zaman³, C. Ludivico⁴, M. Krogulec⁵, L. Xie⁶, S. D. Beattie⁶, A. E. Koch⁶, T. Cardillo⁶, T. Rooney⁶, W. Macias⁶, D. E. Schlichting⁶, J. S. Smolen⁷

¹Div. of Immunology & Rheumatology, Stanford University School of Medicine, California, USA; ²Albany Medical College, Albany, USA;

³Rheumazentrum Favoriten, Vienna, Austria; ⁴East Penn Rheumatology, Bethlehem, USA; ⁵Rheumatology Clinic, MAK-MED, Nadarzyn, Poland;

⁶Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN, USA; ⁷Medical University of Vienna, Austria

Aim In ph-2 studies, baricitinib (bari) improved disease activity with an acceptable safety profile in patients (pts) with active RA naïve to biologic DMARDs (bDMARDs) [1, 2]. The objective was to report results from a ph-3 study of bari in pts with active RA and an inadequate response or intolerance to ≥ 1 TNF inhibitor (TNFi).

Methods Pts with active RA (TJC & SJC ≥ 6 , hsCRP ≥ 3 mg/L) on conventional DMARDs (cDMARDs) were randomized 1:1:1 to placebo (PBO) or bari (2 or 4 mg) QD for 24 wks. All bDMARDs were discontinued ≥ 28 d prior to treatment. Primary endpoint was ACR20 response at Wk 12 for bari 4 mg vs. PBO.

Results Of 527 randomized pts, 57 % had received ≥ 2 bDMARDs and 38 % had received ≥ 1 non-TNFi bDMARD. Fewer pts discontinued treatment prior to Wk 24 on bari 2 or 4 mg vs. PBO (10 %, 11 %, 18 %, respectively). ACR20 response at Wk 12 was higher with bari 4 mg vs. PBO (55 % vs. 27 %, $p \leq 0.001$). Improvements in ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, SDAI, and HAQ-DI were seen (Table 3), many as early as Wk 1. Treatment benefit was sustained through Wk 24 for the 4-mg dose. More TEAEs occurred in pts receiving bari 2 or 4 mg compared to PBO (71 %, 77 %, 64 %, respectively) including infections (44 %, 40 %, 31 %, respectively). SAE rates through 24 wks were similar among pts receiving bari 2 or 4 mg or PBO (4 %, 10 %, and 7 %, respectively) including serious infections (2 %, 3 %, and 3 %, respectively). There were no opportunistic infections, TB, or GI perforations. Two non-melanoma skin cancers and 2 major adverse cardiovascular events, including 1 death (stroke), were seen with bari 4 mg. Lab findings were consistent with ph-2 studies. Abnormalities leading to discontinuation were infrequent.

Conclusion In pts with active RA on cDMARDs and an inadequate response to bDMARDs, once-daily oral bari was associated with rapid and sustained clinical improvements through 24 wks, with an acceptable safety and tolerability profile. The largest benefit was seen with the 4-mg dose. Additional ph-3 studies in bDMARD-naïve pts are ongoing.

References:

1. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 333–40.
2. Tanaka Y, Emoto K, Tsujimoto M, et al. 12-week results of a phase 2b dose-ranging study of baricitinib, an oral JAK1/JAK2 inhibitor in Japanese patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy. *Arthritis Rheumatol* 2013; 65 (Suppl 10): S765.

Safety and Efficacy of Baricitinib through 128 Weeks in an Open-Label, Long-Term Extension Study in Patients with Rheumatoid Arthritis 27

E. Keystone¹, P. Taylor², M. C. Genovese³, D. E. Schlichting⁴, I. de la Torre⁴, S. D. Beattie⁴, T. Rooney⁴, G. Pum⁵

¹R MacDonald Centre for Arthritis & Autoimmune Diseases, Mt. Sinai Hospital, Toronto, Canada; ²Nuffield Dept. of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences Botnar Research Centre, University of Oxford, Oxford, UK; ³Div. of Immunology & Rheumatology, Stanford University School of Medicine, California, USA; ⁴Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN, USA; ⁵Eli Lilly & Company, Vienna, Austria

Aim Baricitinib is an oral inhibitor of JAK1/JAK2 investigated for rheumatoid arthritis (RA) treatment [1]. The safety and efficacy findings of baricitinib treatment in RA patients (pts) up to 128 wks are reported here.

Methods Pts were randomized to placebo (PBO) or 1, 2, 4, or 8 mg baricitinib QD for 12 wks (Part A). Pts assigned to 2, 4, or 8 mg continued assigned treatment and pts assigned to PBO or 1 mg were re-assigned to 4 mg QD or 2 mg BID for an additional 12 wks of blinded treatment (Part B). Pts completing Part B were eligible to enter a 52-wk open-label extension (OLE; wks 24–76, Part C), where pts in the 8-mg group continued to receive 8 mg QD and all other pts received 4 mg QD. During Part C, doses could be escalated to 8 mg QD at 28 or 32 wks when ≥ 6 tender and ≥ 6 swollen joints were present. Pts completing Part C were eligible to enter 52-wk OLE (wks 76–128, Part D) with 4 mg QD.

Results Of 204 pts participating in Part C, 201 (99 %) were treated and 169 (84 %) completed 52 wks. Among pts who remained on 4 mg (N = 108) in Part C, TEAEs occurred in 63 %, SAEs in 16 %, infections in 35 %, and serious infections in 5 %. Among pts who received 8 mg at any time (N = 93) in Part C, TEAEs occurred in 68 %, SAEs in 13 %, infections in 40 %, and serious infections in 3 %. Of 150 pts partici-

pating in Part D, 144 (96 %) were treated and 133 (92 %) completed an additional 52 wks. Among pts who remained on 4 mg (N = 79) in Part D, TEAEs occurred in 53 %, SAEs in 6 %, infections in 32 %, and serious infections in 3 %. Among pts who decreased to 4 mg (N = 65) in Part D, TEAEs occurred in 55 %, SAEs in 6 %, infections in 28 %, and serious infections in 3 %. No opportunistic infections, tuberculosis, or lymphomas were observed through 128 wks. One death due to myocardial infarction occurred in the 8-mg group in Part C. Among all pts combined, the proportions of pts achieving ACR20 or disease improvement at wk 24 were similar or increased at wks 76 and 128.

Conclusion Among pts completing 128 wks of a phase-2b study, clinical improvements observed at wk 24 were maintained or improved through wk 128. Safety data collected during the OLE were consistent with previous baricitinib findings.

References:

1. Genovese MC, Keystone E, Taylor P, et al. 24-week results of a blinded phase 2b dose-ranging study of baricitinib, an oral Janus kinase 1/Janus kinase 2 inhibitor, in combination with traditional disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2012; 64 (Suppl 10): S1049–S1050.

Referral Strategies to Second-Care Rheumatology: A New Urgency Score in View of Current Literature 28

O. Ghazal¹, M. Schirmer²

¹Wien; ²Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Objectives First, to gain experiences with a structured questionnaire for discriminating urgent and non-urgent rheumatology appointments by administrative personnel, designed to include all forms of rheumatic diseases. Second, to discuss the results in view of current literature on referral strategies of rheumatic patients from primary to secondary care, including immune-mediated rheumatic diseases.

Methods In our rheumatology unit a rheumatology urgency score (RUS) has been calculated on the basis of a multi-dimensional questionnaire with 5 main domains: administrative information (referral mode, subjective urgency), clinical signs, time of maximal symptom presentation, available laboratory and imaging findings. This questionnaire has been routinely used since July 2013 for assigning appointments at initial consultation, with urgency defined as RUS ≥ 4 points. Anonymous score sheets including appointment assignments were provided by the administrative personnel for retrospective analysis. Literature search was last updated in January 2015 to identify evidence for effective strategies reducing waiting times and underlying causes for prolonged waiting times.

Results Consecutive questionnaires for 153 patients have been analyzed. Questionnaires with RUS ≥ 4 points were calculated and considered as urgent for 75 % of the patients (n = 115). Based on the bimodal distribution curve of waiting times, the cut-off between short and long waiting times was defined as 23 days. Mean waiting time for urgent patients was shorter with 14.4 days (± 13.1 days) than for non-urgent appointments with 24.6 days (± 15.4 days; $p < 0.001$). 27.5 % of all appointments were assigned independently from RUS, with 40.5 % of questionnaires with RUS < 4 resulting in a fast appointment and 16.1 % of questionnaires with RUS ≥ 4 points resulting in a slow appointment. Without these incorrect assignments, waiting times were shorter for urgent than for non-urgent patients with 8.6 and 38.0 days, respectively ($p < 0.001$). Administrative information, clinical signs, time of maximal symptom presentation, laboratory and imaging findings were available in 99.3 %, 94.1 %, 77.1 %, 33.3 %, and 17 % of the questionnaires, respectively. According to the literature, effective strategies resulting in a reduction of referral delay are rapid access services, early arthritis clinics, triage of referrals with use of referral forms and educational programs for primary care physicians. None of the strategies specifically included patients with immune-mediated rheumatic diseases.

Conclusion The rheumatology urgency score resulted in a bimodal distribution of waiting times, thus distinguishing between urgent and non-urgent appointments. To achieve better quality in assignment of urgent appointments, administrative personnel have to be further instructed and motivated. RUS has to be further validated in a prospective approach taking into account the subjective and objective physicians' feed-back of urgency and final diagnoses.

Erhöhte Lipidwerte im Serum unter Tocilizumab werden nicht durch Methotrexat beeinflusst 29

M. Herold¹, P. Fasching², W. B. Graninger³, R. Lunzer⁴, O. Zaman⁵, B. F. Leeb⁶

¹Rheumalabor, Univ.-Klinik f. Innere Medizin VI, Innsbruck; ²5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien; ³Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz; ⁴Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Standort Eggenberg, Graz; ⁵Ordination, Wien; ⁶II. Med. Abteilung, Landeskrankenhaus Korneuburg-Stockerau, Standort Stockerau, Österreich

Ziel Erhöhte Serumlipidwerte wurden bei Patienten unter Behandlung mit Tocilizumab (TCZ) in mehreren klinischen Studien beobachtet [1, 2]. Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat (MTX) zusätzlich zu TCZ die Serumlipidwerte beeinflusst.

Methode Die statistische Auswertung erfolgte mit Daten aus der OPTIMISE-Studie (EUDRACT No. 2011-001863-39), die in Österreich von Jänner 2012 bis August 2013 durchgeführt wurde. 65 RA-Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität und nicht ausreichendem Therapieerfolg (DAS28 $> 2,6$ und $\leq 4,5$) auf eine stabile Dosis MTX (15–25 mg/Woche) wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten 3 Infusionen TCZ (8 mg/kg) i.v. alle 4 Wochen unter Beibehaltung ihrer MTX-Dosis. Patienten, die nach 12 Wochen guten oder moderaten Therapieerfolg erreichten, wurden randomisiert in Gruppe A (TCZ 8 mg/kg plus MTX) oder Gruppe B (TCZ 8 mg/kg plus MTX-Placebo). Blut wurde alle 4 Wochen abgenommen und neben anderen Parametern wurden auch die Serumlipidwerte Cholesterin (gesamt, HDL, LDL) und Triglyceride gemessen. Statistische Vergleiche wurden zu 3 Zeitpunkten (Woche 0, Einschluss; Woche 12, Ende TCZ plus MTX; Woche 24, Ende von TCZ plus MTX oder TCZ plus MTX-Placebo) durchgeführt.

Ergebnisse Ein leichter Anstieg wurde gefunden bei Cholesterin (Median in beiden Gruppen zusammen; 201 mg/dl bei Einschluss, 223 in Woche 12, 221 in Woche 24), HDL (63 mg/dl bei Einschluss, 69 in Woche 12, 66 in Woche 24) und LDL (118 mg/dl bei Einschluss, 132 in Woche 12, 130 in Woche 24). Beide Gruppen zeigten signifikante Unterschiede zwischen Einschluss und Woche 12. Die Triglyceridwerte zeigten keine signifikanten Änderungen. Der Vergleich der Änderung der Lipidkonzentrationen zwischen Woche 12 und Woche 24 (TCZ plus MTX versus TCZ plus MTX-Placebo) zeigte keine Unterschiede. Nur ein Unterschied (Änderung Cholesterin gesamt; Vergleich Einschluss bis Woche 24) ergab einen grenzwertig signifikanten ($p = 0,043$; t-Test) Unterschied zwischen den Gruppen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität zeigen eine geringfügige Änderung der Cholesterinwerte unter erfolgreicher TCZ- und MTX-Therapie. Diese Änderungen der Serumlipidwerte bleiben unverändert unter fortlaufender Therapie mit TCZ alleine oder in Kombination mit MTX. Es kann angenommen werden, dass der Anstieg der Cholesterinwerte im Serum (gesamt, HDL, LDL) Zeichen der Entzündungshemmung sind und nicht Folge einer direkten Wirkung von TCZ auf die Lipidsynthese.

Literatur:

1. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 117–27.
2. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 451–6.

Anmerkung:

1. Posterpräsentation am ACR/ARHP Annual Meeting in San Francisco, CA, 6.–11. November 2015.
2. Die OPTIMISE-Studie (EUDRACT No. 2011-001863-39) wurde durch Roche Austria, Wien, finanziert.

Anti-Drug-Antikörper bei Patienten unter Anti-TNF-Therapie 30

W. Klotz¹, L. Boso², T. Haueis², G. Zanger³, M. Herold¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Landeskrankenhaus Bludenz; ³Ordination, Zams, Österreich

Ziel Die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) ist bei Patienten unter TNF-Inhibitoren beschrieben und kann Ursache eines ver-

minderten Therapieansprechens sein. Die Notwendigkeit, ADA-Konzentrationen zu messen, ist in Diskussion [1, 2]. ADA-Konzentrationen wurden bei Patienten, die unter laufender Therapie mit ADL oder ETA oder IFX standen, bestimmt, um die Antikörperbildung unter verschiedenen TNF-Inhibitoren zu überprüfen und um zu beurteilen, ob eine ADA-Messung hilfreich zum Erreichen eines optimalen Therapieerfolgs ist.

Methode Für die ADA-Bestimmung wurden tiefgefrorene Serumproben ausgewählt von Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Spondylarthritis, Psoriasisarthritis), die zum Zeitpunkt der Blutabnahme unter Behandlung mit Adalimumab (ADL; n = 29), Etanercept (ETN; n = 31) oder Infliximab (IFX; n = 30) standen. Alle Patienten waren unter laufender Kontrolle an der Rheumaambulanz der Univ.-Klinik Innsbruck. Anti-ADL-, Anti-ETN- oder Anti-IFX-Konzentrationen wurden mit kommerziell erhältlichen Assays bestimmt entsprechend der Anleitung des Herstellers (Grifols Deutschland GmbH). Auch die Medikamentenspiegel wurden mit Assays des gleichen Herstellers bestimmt.

Ergebnisse Bei Patienten unter ADL waren 7/29 (24 %) ADA-positiv (Abb. 3). In der ETN-Gruppe wurden messbare ADA-Konzentrationen bei 2/31 (6 %) Patienten gefunden, in der IFX-Gruppe hatten 5/30 (17 %) Patienten positive ADA-Konzentrationen. Hohe ADA-Konzentrationen korrelierten nicht immer mit schlechtem Therapieerfolg. Die 2 Patienten der ETA-Gruppe zeigten nur grenzwertig erhöhte ADA-Spiegel.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung ADA scheinen bei ADL- oder IFX-behandelten Patienten öfters aufzutreten als bei Patienten mit ETN. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien [3] überein und könnten Hinweise für unterschiedliche Immunogenität bezüglich Bildung von ADA bei Patienten unter verschiedenen TNF-Inhibitoren sein. Die niedrige Inzidenz von ADA, die hohen Kosten der ADA-Bestimmung und die nicht sichere therapeutische Konsequenz aus der ADA-Bestimmung alleine sollten bei der Überlegung, ADA-Bestimmung anzubieten, berücksichtigt werden.

Literatur:

1. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 164–72.
2. Meroni PL, Valentini G, Ayala F, et al. New strategies to address the pharmacodynamics and pharmacokinetics of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: A systematic analysis. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 812–29.
3. Arstikyte I, Kapleryte G, Butrimiene I, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with TNF α blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 604872.

Anmerkung:

1. Posterpräsentation am 12th Dresden Symposium on Autoantibodies, 23.–26. September 2015; Poster P38.
2. Die Studie wurde durch PFIZER, Wien, im Rahmen eines Forschungsprojekts unterstützt.

Üblich obwohl zum Teil nicht zugelassen – Monotherapie mit Biologika. Ergebnisse aus dem österreichischen Biologikaregister BioReg

31

M. Herold¹, G. Eichbauer-Sturm², R. Puchner³, B. Rintelen⁴, F. Singer⁵, B. F. Leeb⁴

¹Rheumalabor, Univ.-Klinik f. Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Ordination, Linz; ³Ordination, Wels; ⁴II. Med. Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Klinische Rheumatologie, Landeskrankenhaus Korneuburg-Stockerau, Standort Stockerau; ⁵BioReg, Stockerau, Österreich

Einleitung Das österreichische Biologikaregister BioReg (<http://www.bioreg.at>) wurde 2009 gegründet. Patienten, die mit einem der 9 in Österreich zugelassenen Biologika (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab) behandelt werden, können eingeschlossen werden. Kontrollen erfolgen in etwa halbjährlichen Abständen. Sowohl Patienten unter laufender Biologikatherapie als auch Patienten, die neu auf ein Biologikum eingestellt werden, können in BioReg dokumentiert werden. Inzwischen sind mehr als 1700 Patienten registriert (Stand 30. August 2015: 970 RA, 407 SpA, 276 PsA, 51 andere Erkrankungen). Zu Beginn von BioReg waren die meisten Biologika nur in Kombination mit MTX zur Behandlung der RA zugelassen.

ADA-positive Biologikapatienten (%)

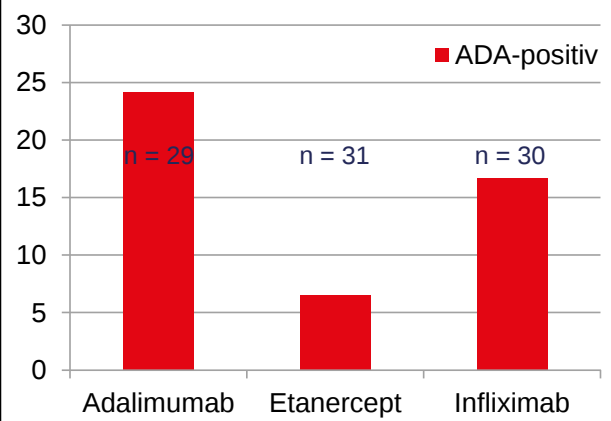


Abbildung 3: Klotz W, et al. ADA-positive Biologikapatienten (%).

Ziel Ziel der Untersuchung war die Erhebung des Anteils an RA-Patienten, die bei Einschluss und bei Kontrollvisite nach 1, 2 und 3 Jahren unter einer Biologika-Monotherapie standen.

Methode 3 verschiedene Patientengruppen wurden definiert. Patienten mit den Daten bei Einschluss und bei Kontrollvisite nach 1, 2 und 3 Jahren $\pm$ 3 Monaten wurden bezüglich medikamentöser Therapie überprüft. 411 RA-Patienten mit Daten bei Einschluss und nach 1 Jahr, 186 mit Daten nach 2 Jahren und 98 mit Daten nach 3 Jahren konnten bewertet werden.

Ergebnisse 155/411 waren unter einer Biologika-Monotherapie bei Einschluss, 165/411 nach 1 Jahr; 62/186 bei Einschluss, 71/186 nach 2 Jahren; 40/98 bei Einschluss, 43/98 nach 3 Jahren. Bei Einschluss erhielten 39,7 % der Patienten das Biologikum als Monotherapie. Der prozentuelle Anteil an RA-Patienten (40,1; 38,2; 43,9 %) unter Monotherapie mit einem Biologikum scheint mit Therapiedauer zuzunehmen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Ungefähr 40 % der RA-Patienten, die mit einem Biologikum behandelt werden, erhalten das Medikament als Monotherapie und nicht in Kombination mit einem anderen konventionellen Basistherapeutikum. Diese Zahlen stimmen annähernd überein mit Beobachtungen aus anderen Registern [1, 2].

Literatur:

1. Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1897–904.
2. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 624–32.

Anmerkung:

1. Posterpräsentation EULAR 2015, 16th Annual European Congress of Rheumatology, Rom, Italien, 10.–13. Juni 2015; Poster FRI0172; *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl 2): 486. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.4682
2. BIOREG wird durch mehrere Firmen durch einen „unrestricted/restricted educational grant“ unterstützt.

Spondylarthritis: Zeit der Diagnoseverzögerung bes- sert sich

32

M. Herold¹, G. Eichbauer-Sturm², R. Puchner³, B. Rintelen⁴, F. Singer⁵, B. F. Leeb⁴

¹Rheumalabor, Univ.-Klinik f. Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Ordination, Linz; ³Ordination, Wels; ⁴II. Med. Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Klinische Rheumatologie, Landeskrankenhaus Korneuburg-Stockerau, Standort Stockerau; ⁵BioReg, Stockerau, Österreich

Ziel Die Spondylarthritis (SpA) und im Speziellen die axiale Spondylarthritis sind Erkrankungen mit häufig beobachteter Diagnoseverzögerung [1, 2]. Bewusstseinsbildung, Fortschritte in der Therapie und neue Klassifikationskriterien dürften dazu beitragen, dass die zeitliche Verzögerung bis zur Diagnose abnimmt. Das österreichische Biologikaregister BioReg (<http://www.bioreg.at>) wurde 2009 gegründet. Inzwischen sind mehr als 1700 Patienten eingeschlossen,

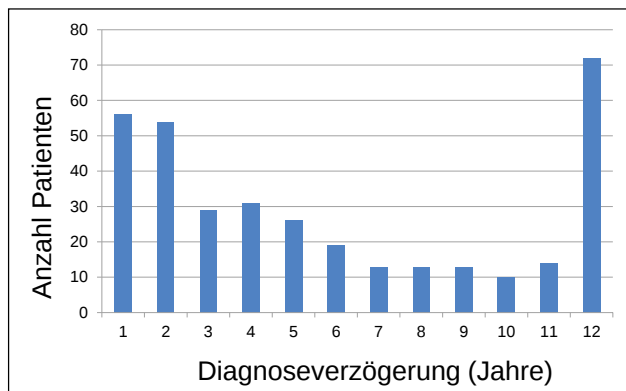


Abbildung 4: Herold M, et al. (#32). Diagnoseverzögerung.

über 400 mit Spondylarthritis. Bei Einschluss werden die Patienten gefragt, in welchem Alter die ersten SpA-typischen Symptome beobachtet wurden und in welchem Alter die Diagnose SpA gestellt wurde. Ziel der Untersuchung war die Erhebung der zeitlichen Diagnoseverzögerung in den letzten 5 Jahren.

Methode Von 362 registrierten Patienten (Stand Mai 2015) mit der Diagnose SpA konnten 350 eingeschlossen werden. Die Zeitdifferenz in Jahren zwischen erstem Auftreten der krankheitstypischen Symptome bis zur Diagnose wurde für alle Patienten und für die einzelnen Jahre seit 2009 berechnet.

Ergebnisse Die Diagnose wurde gestellt innerhalb von 1, 2, 3, 4, 5 Jahren bei 56, 54, 29, 31, 26 Patienten; 154 (44 %) Patienten berichteten über eine Diagnoseverzögerung von mehr als 5 Jahren (Abb. 4). In der Berechnung für jedes Jahr zwischen 2010 und 2014 war die Diagnoseverzögerung vergleichbar mit einem Median von 3 Jahren.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Vergleichbar mit anderen Biologikaregistern zeigt sich in den letzten Jahren bei Patienten mit SpA eine Abnahme der Diagnoseverzögerung. Im Unterschied zum dänischen Register DANBIO [3] konnten wir bisher keinen Trend zur kontinuierlichen Abnahme der Diagnoseverzögerung beobachten. Die Ursache liegt möglicherweise in den unterschiedlichen Einschlusskriterien. In BioReg werden nicht nur Biologika-naïve Patienten aufgenommen, sondern auch Patienten unter laufender Biologikatherapie.

Literatur:

1. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61–6.
2. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1379–405.
3. Sørensen J, Hetland ML. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: e12.

Anmerkung:

1. Posterpräsentation am 3rd World Congress on Controversies, Debates & Consensus in Bone, Muscle & Joint Diseases (BMJD), Montreal, Canada, 23.–26. April 2015; Poster P53.
2. BIOREG wird durch mehrere Firmen durch einen „unrestricted/restricted educational grant“ unterstützt.

Tocilizumab-Monotherapie bei Patienten mit RA wird nicht durch ACPA-Positivität beeinflusst 33

M. Herold¹, P. Fasching², W. B. Graninger³, R. Lunzer⁴, O. Zaman⁵, B. F. Leeb⁶

¹Rheumalabor, Univ.-Klinik f. Innere Medizin VI, Innsbruck; ²5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien; ³Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz; ⁴Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Standort Eggenberg, Graz; ⁵Ordination, Wien; ⁶II. Med. Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Klinische Rheumatologie, Landesklinikum Korneuburg-Stockerau, Standort Stockerau, Österreich

Ziel „Anti-citrullinierte peptide Antikörper“- (ACPA) positive Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) benötigen eine aggressivere

Therapie als ACPA-negative Patienten [1]. Tocilizumab (TCZ) scheint das Biologikum mit der besten Ansprechrate bei Anwendung als Monotherapie zu sein. Es ist unklar, ob der Therapieerfolg unter TCZ-Monotherapie im Vergleich zur TCZ-Kombinationstherapie mit MTX durch ACPA-Positivität beeinflusst wird.

Methode Die statistische Auswertung erfolgte mit Daten aus der OPTIMISE-Studie (EUDRACT No. 2011-001863-39), die in Österreich von Jänner 2012 bis August 2013 durchgeführt wurde. 65 RA-Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität und nicht ausreichendem Therapieerfolg (DAS28 > 2,6 und ≤ 4,5) auf eine stabile Dosis MTX (15–25 mg/Woche) wurden eingeschlossen und erhielten 3 Infusionen TCZ (8 mg/kg) i.v. alle 4 Wochen unter Beibehaltung ihrer MTX-Dosis. Patienten, die nach 12 Wochen guten oder moderaten Therapieerfolg erreichten, wurden randomisiert in Gruppe A (TCZ 8 mg/kg plus MTX) oder Gruppe B (TCZ 8 mg/kg plus MTX-Placebo). Alle 4 Wochen wurde die Krankheitsaktivität beurteilt mit DAS28 („disease activity score“ gemessen an 28 Gelenken), SDAI („simplified disease activity index“), CDAI („clinical disease activity index“) und RADAI-5 („rheumatoid arthritis disease activity index 5“). In beiden Gruppen wurden die Patienten entweder der ACPA-negativen oder der ACPA-positiven Gruppe zugeteilt. In Gruppe A waren 17 Patienten anti-CCP-positiv und 13 Patienten anti-CCP-negativ, in Gruppe B 19 Patienten anti-CCP-positiv und 14 Patienten anti-CCP-negativ. Statistische Vergleiche wurden zu 3 Zeitpunkten (Woche 0, Einschluss; Woche 12, Ende TCZ plus MTX; und Woche 24, Ende von TCZ plus MTX oder TCZ plus MTX-Placebo) durchgeführt.

Ergebnisse Sowohl in der anti-CCP-positiven als auch in der anti-CCP-negativen Gruppe änderten sich DAS28, CDAI, SDAI und RADAI-5 hochsignifikant ($p < 0,001$) von Einschluss bis Woche 12, änderten sich aber nicht von Woche 12 zu Woche 24. Der Vergleich zwischen den Gruppen ergab in keinem Aktivitätsparameter einen signifikanten Unterschied zwischen den Kontrollvisiten während der doppelblind geführten Placebophase.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Bei Patienten mit milder bis moderater RA war die TCZ-Monotherapie genauso erfolgreich wie die Kombinationstherapie von TCZ mit MTX. Das therapeutische Ansprechen wurde durch das Vorhandensein von ACPA nicht beeinflusst.

Literatur:

1. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R13.

Anmerkung:

1. Posterpräsentation am ACR/ARHP Annual Meeting in San Francisco, CA, 6.–11. November 2015.
2. Die OPTIMISE-Studie (EUDRACT No. 2011-001863-39) wurde durch Roche Austria, Wien, finanziert.

FRAX® – Risikoerhebung im geriatrischen Kollektiv mit oder ohne T-Score 34

B. Polster¹, K. H. Fenzl², L. Erlacher³

¹Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ²KLI für Al-Erkrankungen und Rheumatologie, Österreich

Ziel Die Kalkulation des 10-Jahres-Risikos für eine osteoporotische Fraktur mittels des im Internet frei zugänglichen FRAX®-Rechners sollte die Entscheidung für oder gegen eine spezifische Therapie erleichtern, unabhängig von der Verfügbarkeit einer DEXA-Messung. Zumindest im mittleren Risikobereich gelten beide Rechnungsvarianten – mit oder ohne Einbeziehung des T-Scores an der Hüfte – als vergleichbar. Berichte aus Kollektiven mit hohem Risiko sind rar. Ziel dieser Untersuchung war es, allfällige Unterschiede in einem geriatrischen Kollektiv festzustellen und deren Auswirkung auf die Therapieentscheidung zu untersuchen.

Methoden Im Rahmen einer Querschnittstudie an einer akutergeriatrischen Abteilung mit Schwerpunkt Osteologie und Rheumatologie wurden konsekutiv erfasste Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Für jene Patienten, bei denen eine DEXA an der Hüfte dokumentiert war, erfolgte die FRAX®-Risikoberechnung sowohl mit als auch ohne Eingabe des T-Scores mit anschließendem Vergleich der Ergebnisse.

In einem weiteren Schritt wurde die Auswirkung eines allfälligen Unterschiedes auf die Entscheidung für eine spezifische Therapie bei einem angenommenen Schwellenwert für das 10-Jahres-Risiko irgendeiner Fraktur („major osteoporotic fracture“ [MOF]) von 20 % untersucht.

Ergebnisse Insgesamt standen die Daten von 679 Patienten zur Verfügung (75 % Frauen, durchschnittliches Alter 78 Jahre). Für 207 Patienten (30,5 %) lagen Ergebnisse einer DEXA vor. Die ohne Einschluss der T-Scores ermittelten Werte für das Risiko sowohl einer MOF als auch einer Hüftfraktur lagen deutlich höher als die Werte, die unter Berücksichtigung der DEXA berechnet worden waren. Die beiden Berechnungsmethoden stimmten für die MOFs besonders bei niedrigen Wahrscheinlichkeiten gut überein, bei höheren Wahrscheinlichkeiten nahm die Streuung deutlich zu. Für die Bestimmung der Hüftfraktur zeigte sich eine deutlich höhere Streuung der Werte. Das kalkulierte 10-Jahres-Risiko für irgendeine Fraktur (MOF) ohne DEXA lag bei 144 Patienten (etwa 70 % des Kollektivs) über 20 % und somit oberhalb der angenommenen therapeutischen Schwelle. Bei 108 (75 %) dieser Werte lagen auch bei der Risikoberechnung mit Einschluss der DEXA Werte von über 20 % vor. Diese Patienten hätten sich aufgrund beider Varianten für eine spezifische Therapie qualifiziert, während bei 36 Patienten (25 %) der Unterschied zwischen beiden Werten bezüglich der Therapie relevant geworden wäre. 63 Patienten (30,4 %) unserer Stichprobe erreichten in der FRAX®-Berechnung ohne DEXA Ergebnisse kleiner als 20 %. Diese unterschwelligen Werte wiederholten sich bei 58 Patienten (92 %) auch in der Variante mit DEXA-Einschluss. Allerdings gab es auch 5 Patienten (8 %), bei denen die Prozentzahlen der Kalkulation mit DEXA über der Therapieschwelle lagen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die Werte der FRAX®-Berechnungen ohne Einschluss der Knochenmineraldichte lagen in diesem geriatrischen Kollektiv deutlich über denen, bei denen der T-Score mit einbezogen wurde, was auch mit der Beobachtung ähnlicher Phänomene in anderen Kollektiven übereinstimmt. Eine Konsequenz dieses Unterschiedes bezüglich einer spezifischen Therapie zeigte sich bei 25 % der Patienten mit einem erhöhten Risiko in der Berechnung ohne Berücksichtigung der DEXA. Der ansteigende Parameter Alter übernimmt in dieser Risikoerfassung eine zunehmend dominante, überlagernde Rolle; ein Umstand, der bei Nichtberücksichtigung der DEXA deutlicher zutage tritt, während bei Berücksichtigung der DEXA weniger Patienten als therapiewürdig erfasst werden. Bei geriatrischen Patienten, bei denen keine eindeutige klinische Indikation für eine spezifische Osteoporose-Therapie vorliegt, könnte die Durchführung einer DEXA als Entscheidungshilfe erwogen werden.

Wirksamkeit und Sicherheit von Golimumab als Zusatztherapie bei rheumatoider Arthritis: Die österreichischen Ergebnisse der multinationalen GO-MORE-Studie

35

M. Herold¹, H. Just², O. Zaman³, K. Machold⁴, R. Lunzer⁵, L. Erlacher⁶, B. Leeb⁷, J. Stieger⁸, V. Rickert⁹

¹Rheumalabor, Univ.-Klinik f. Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Ordination, Klagenfurt; ³Rheuma Zentrum Favoriten GmbH, Wien; ⁴Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien; ⁵Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg; ⁶Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ⁷Ordination, Hollabrunn; ⁸Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien; ⁹Merck Sharp & Dohme G.m.b.H., Österreich

Ziel Tumornekrosefaktor- α (TNF α) Hemmer können bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) auch bei gescheiterter Basistherapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) gute Wirkung zeigen. In der multinationalen, prospektiven klinischen Phase-III-Studie GO-MORE wurde die Wirksamkeit und Si-

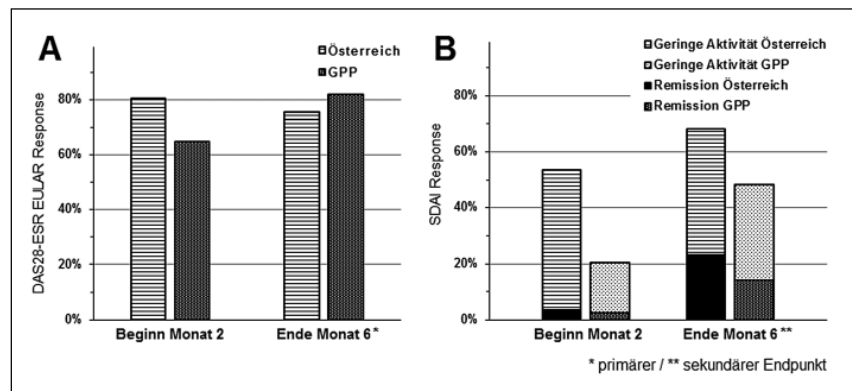


Abbildung 5: Herold M, et al. Therapieansprechen bei der GO-MORE-Studie in Österreich.

cherheit des monoklonalen TNF α -Antikörpers Golimumab an 3280 Patienten mit aktiver RA und erfolgloser Basistherapie geprüft [1]. An dieser Stelle präsentieren wir eine *Post-hoc*-Analyse der Daten der österreichischen Teilnehmer und stellen sie mit den Ergebnissen der globalen Patientenpopulation (GPP) in Zusammenhang.

Methoden An der Studie nahmen 82 Patienten teil, die trotz Basistherapie an aktiver RA litten und noch keine Biologika erhalten hatten. Während des 6-monatigen Studienverlaufs erhielten die Patienten monatlich 50 mg Golimumab subkutan. Der Anteil der Patienten mit gutem oder zumindest moderatem Ansprechen am Ende von Monat 6 stellte den primären Endpunkt dar. Quantifiziert wurde der Therapieerfolg durch die Verringerung des DAS28-ESR (Disease-Activity-Score gemessen an 28 Gelenken und der Erythrozyten-Sedimentationsrate) um $> 1,2$ von einem beliebigen Ausgangswert des jeweiligen Patienten, oder um $0,6$ – $1,2$ von einem Ausgangswert $< 5,1$. Die sekundären Endpunkte beinhalteten den Anteil der Patienten, bei denen sich am Ende von Monat 6 die Krankheitssymptome zurückgebildet hatten oder nur mehr geringe Aktivität zeigten. Beides wurde sowohl nach dem DAS28-ESR als auch nach dem SDAI („simplified disease activity index“) erhoben. Die Medikamentensicherheit wurde durch Analyse der unerwünschten Ereignisse (UEs) beurteilt.

Ergebnisse In Österreich nahmen an der GO-MORE-Studie 82 Patienten teil, die im Durchschnitt eine Krankheitsdauer von 7,8 Jahren aufwiesen. Zu Studienbeginn zeigten 33 Patienten (40,2 %) eine moderate und 49 Patienten (59,8 %) eine hohe Krankheitsaktivität. 57 Patienten (69,5 %) erhielten eine Monotherapie mit Methotrexat, 15 (18,3 %) mit Leflunomid. 43 Patienten (52,4 %) waren bereits mit Kortikosteroiden behandelt worden. Bei 52 Patienten (64,2 %) war bereits eine Basistherapie gescheitert, bei 15 (18,3 %) zwei und bei 14 (17,3 %) drei oder mehr. 66 Patienten (80,5 %) sprachen zu Beginn des zweiten Monats auf die Therapie an, verglichen mit 64,9 % der GPP. Am Ende des sechsten Monats zeigten 62 Patienten (75,6 %) ein moderates oder gutes Ansprechen im Sinn der primären Endpunkte, etwas weniger als bei der GPP (82,1 %). In der GPP sprachen außerdem kontinuierlich immer mehr Patienten auf die Therapie an, während der Anteil in Österreich im Zeitverlauf weitgehend konstant blieb (Abb. 5A). Die sekundären Endpunkte ergaben ein geringfügig anderes Bild (Abb. 5B). Am Ende des sechsten Monats befanden sich 33 Patienten (40,2 % vs. 23,9 % der GPP) in Remission nach DAS28-ESR und 19 (23,2 % vs. 14,2 % der GPP) nach SDAI. Eine niedrige Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR konnte für 48 Patienten (58,5 % vs. 37,4 % der GPP) festgestellt werden; nach SDAI waren es 56 Patienten (68,3 % vs. 48,3 % der GPP). Bei 42 Patienten (51,2 % vs. 56,0 % der GPP) traten insgesamt 99 UEs auf. Bei 41 UEs an 26 Patienten (61,9 % aller Betroffenen vs. 56,0 % in der GPP) konnte ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikamentation nicht ausgeschlossen werden. 11 Patienten (13,4 % vs. 5,7 % der GPP) erlitten insgesamt 20 schwerwiegende UEs, die in 5 Fällen (13,4 % vs. 5,7 % der GPP) zu einem Abbruch der Teilnahme führten. Als häufigstes UE wurde eine Nasopharyngitis berichtet, die insgesamt 7 Patienten betraf (6,1 % vs. 4,3 % der GPP). Klinisch relevante abnorme Laborwerte traten bei 3 Patienten (3,7 % vs. 4,9 % der GPP) auf. In einem Fall (1,2 % vs. 0,7 % der GPP) wurde eine lokale Reaktion an der Einstichstelle beobachtet.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung Bei 75,6 % der österreichischen Patienten führte eine monatliche subkutane Verabreichung von 50 mg Golimumab zu gutem oder zumindest moderatem Ansprechen am Ende von 6 Monaten. Erste Effekte waren bereits am Beginn von Monat 2 zu erkennen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit, die in Österreich erhoben wurden, unterschieden sich nur geringfügig von jenen der GPP. Darüber hinaus bestätigten die Ergebnisse der GO-MORE-Studie das bekannte Sicherheitsprofil von Golimumab. Auch die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse in Österreich wichen kaum von jenen der GPP ab.

Literatur:

1. Combe B, Dasgupta B, Louw I, et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1477–86.

Urinary Albumin Excretion and Vascular Function in Rheumatoid Arthritis Patients 36

H. Pieringer¹, R. Puchner², E. Pohanka¹, K. Danninger³

¹2nd Department of Medicine, General Hospital Linz; ²Office, Wels;

³1st Department of Medicine, Klinikum Wels-Grieskirchen, Austria

Objective Rheumatoid arthritis (RA) is associated with significant cardiovascular (CV) morbidity and mortality. Increased urinary albumin excretion is a marker of CV risk. There are only few data on urinary albumin excretion in RA patients. Aim of the present study was to investigate urinary albumin excretion in RA patients and analyze whether there is an association between urinary albumin excretion and vascular function as measured by the augmentation index (AIx).

Methods and Results In a total of 341 participants (215 with RA, 126 without RA) urinary albumin-creatinine ratio (ACR) was determined and the AIx was measured. The Kolmogorov-Smirnov test was used to cluster patient groups whose distributions of ACR can be considered to be equal. A crude analysis showed a median ACR of 6.6 mg/g in the RA group and 5.7 mg/g in patients without RA ($p > 0.05$). In order to account for diabetes (DM) we formed 4 distinct patient groups. Group 1: RA-/DM- ($n = 74$); group 2: RA+/DM- ($n = 195$); group 3: RA-/DM+ ($n = 52$); group 4: RA+/DM+ ($n = 20$). Clustering of these groups revealed 2 distinct patient groups: those without RA and DM, and those with either RA or DM or both. The latter group showed statistically significant higher ACR (median 8.1 mg/g) as the former (median 4.5 mg/g).

Conclusion We found no significant correlation between AIx and ACR. Urinary albumin excretion in patients with RA or DM or both is higher than in subjects without RA and DM. This can be seen as a sign of vascular alteration and increased CV risk in these patients.

Urinary Albumin Excretion in Patients with Rheumatoid Arthritis in a Large Cross-Sectional Study 37

H. Pieringer¹, R. Puchner², K. Danninger³, E. Pohanka¹

¹2nd Department of Medicine, General Hospital Linz; ²Office, Wels;

³1st Department of Medicine, Klinikum Wels-Grieskirchen, Austria

Objective While there is a lot of evidence published on the association of cardiovascular disease (CV) and rheumatoid arthritis (RA), little is known about urinary albumin excretion – a marker of CV risk – in this particular high-risk population. Therefore, we investigated urinary albumin excretion (UAE) in a large cross-sectional study.

Methods We used data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), including data from 2007–2012. Primary outcome was the proportion of patients with an albumin-creatinine ratio (ACR) ≥ 30 mg/g.

Results A total of 14,648 study participants (representing a population size of 174,663,008) with available ACR were included in the study (14,179 without RA and 469 with RA). In the RA group the proportion of patients with ACR ≥ 30 mg/g was 10.46 % (95-% CI 7.47–14.45) and in the non-RA group this proportion was 13.39 % (95-% CI 12.65–14.16, $p = 0.09$). There was a strong association between RA and DM (OR 5.84, 95-% CI 4.48–7.62). In the RA group, significantly more patients had a former CV event (OR 3.01, 95-% CI 2.28–3.97). Adjustments for DM, smoking status, former CV event, age, systol-

ic blood pressure and gender did not substantially alter the association between RA and ACR ≥ 30 mg/g (OR 0.82, 95-% CI 0.51–1.33).

Conclusion We did not find evidence for a difference in UAE for patients with and without RA, despite the fact that RA was associated with DM and RA patients had more often a previous CV event. These findings may support the assumption that despite an increased CV risk, UAE does not play a major role in RA patients.

Radiographic Assessment of Hand Osteoarthritis – The Role of Oblique View Images 38

K. Staats, I.-G. Sunk, C. Schüller-Weidekamm, G. Supp, B. Niederreiter, T. Stamm, R. Windhager, J. S. Smolen

Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Objective To evaluate the role of oblique view images in the radiographic assessment of hand osteoarthritis (HOA).

Design 159 patients of our HOA cohort were included. Dorso-palmar (dp) radiographs were analyzed according to the interphalangeal osteoarthritis radiographic simplified (iOARS) score and oblique views were examined with regard to radiographic alterations that could not be detected in dp images. DIP and PIP joint samples were obtained from corpses and prepared for histological analysis; cartilage damage was graded according to the Mankin scoring system. Spearman's correlation was applied to examine the relationship of dorsal osteophytes (dOP) and radiographic features/severity of joint damage. Differences between groups were determined by Student's t test.

Results A total of 4770 joints were examined. Oblique views showed additional information in 13 % of the analyzed joints. dOPs seem to be the most important radiographic changes found in oblique view images, occurred with a prevalence of 12.4 % ($n = 158$) in DIP, 8.2 % ($n = 26$) in CMC-I and 7.2 % ($n = 92$) in PIP joints and were generally associated with advanced joint damage. Further calculations revealed a small subgroup of patients (3.2 %; $n = 2$) displaying dOP in the oblique views without any radiographic changes in the dp images.

Conclusions Prevalence data on radiographic changes in oblique views in HOA are provided for the first time. Overall, oblique view images did not add much information to routinely performed dp radiographs and could be omitted in daily clinical practice; nevertheless oblique views allowed us to detect a small subgroup of patients with HOA displaying dOP without any radiographic alterations in dp images.

D. Rehabilitation

Optimaler Zeitpunkt für Beginn einer stationären Rehabilitation 39

W. Kullich¹, E. Mur², A. Falkenbach³, E. Wagner⁴

¹L.-B.-Institut f. Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden; ²Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Universitätsklinikum Innsbruck; ³SKA/Rehabzentrum der PVA Bad Ischl; ⁴Ludwig Boltzmann Forschungsstelle für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen, Baden, Österreich

Ziel Rehabilitation im Sinne der WHO-Definition bedeutet, über einen koordinierten Einsatz aller Maßnahmen Behinderungen zu vermeiden oder zu reduzieren und die Funktionsfähigkeit zu verbessern und zu erhalten. Die vorliegende Stellungnahme über den optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer stationären Rehabilitation beruht auf eingehenden Beratungen des Arbeitskreises für Rehabilitation der ÖGR (Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation) und sollte als Leitfaden in die Entscheidungen der Kostenträger einfließen.

Methoden Der Begriff Rehabilitationszeitpunkt bezieht sich in dieser Stellungnahme auf jenen Zeitpunkt, zu dem eine stationäre Aufnahme in ein Rehabilitationszentrum (RZ) geplant ist. Vor der Aufnahme in ein Rehabilitationszentrum sind die Rehaufgbarkeit und die Rehabilitationsprognose umfassend abzuschätzen. Grundsätzlich sind bei der Entscheidung für den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Rehabilitation folgende Gesichtspunkte zu bewerten: – In-

ternistischer Allgemeinzustand, insbesondere die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, – Komorbiditäten, – Kognitive Leistungsfähigkeit, – Kräftezustand, – Lokaler Status der operierten Region, insbesondere Stabilität, Belastbarkeit, – Postoperative Wundheilungsstörungen, – Alter *per se* ist kein Faktor, welcher eine Person von Rehabilitation ausschließt. Die Festlegung des Zeitpunkts für die stationäre Aufnahme in das Rehabilitationszentrum zwischen Zuweiser und Rehabilitationseinrichtung kann direkt oder via SV-Träger erfolgen. Bereits im Vorfeld, insbesondere bei komplexen Situationen, wird eine rechtzeitige und umfassende Kommunikation empfohlen, idealerweise durch interdisziplinäre Reheatams.

Ergebnisse Aufgrund der entscheidenden Bedeutung individueller Faktoren können keine generellen Regeln für den Rehazeitpunkt festgelegt werden. Je nach Eingriff und angepasst an die jeweiligen Voraussetzungen des Patienten werden unterschiedliche, flexible Zeitpunkte für die Rehabilitation empfohlen. Die Dauer einer stationären Rehabilitationsmaßnahme sollte immer an die individuellen Voraussetzungen des Patienten angepasst werden. Bei vielen Patienten erweist sich eine Festlegung auf 22 Tage als nicht zielführend, sodass eine begründete Variabilität möglich sein sollte. In speziell gelagerten Fällen, aber gerade bei einer sehr frühen Rehabilitation nach Operationen, kann eine über 3 Wochen hinausgehende Rehabilitation notwendig sein und zu einem wesentlich besseren Outcome beitragen. Andererseits kann das angestrebte Ziel bereits nach kurzer Rehabilitationsdauer erzielt werden. Daher sollte zur Kosten-Leistungs-Optimierung eine individuell angepasste Zeitdauer der Rehamassnahmen ermöglicht und von den Kostenträgern übernommen werden. Ein umfassendes Patientenmanagement wird gefordert, um die Patienten zum optimalen Zeitpunkt in die Rehabilitationszentren zu bringen. Während der stationären Rehabilitation sollten keine starren Therapieprogramme, sondern individuell angepasste Therapiekonzepte eingesetzt werden.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Der ideale Zeitpunkt für einen suffizienten Rehabilitationsaufenthalt kann stark variieren, daher sollten Zeitpunkt und Dauer offen gehalten werden und sich am individuellen Zustand des Patienten bzw. am Fortschritt und den festgelegten Zielen orientieren können. Es ist dabei davon auszugehen, dass bereits mit einem geringfügig höheren administrativen Aufwand bei der Festlegung des Zeitpunkts der Rehabilitation die Effektivität dieser Maßnahme ohne relevante Steigerung der Kosten deutlich erhöht werden kann. Die Empfehlungen des Arbeitskreises für Rehabilitation der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation zum optimalen Zeitpunkt der Rehabilitation sollen in Zukunft entscheidend zur Qualitätsverbesserung des Rehabilitationsergebnisses beitragen.

Combined Occupational Therapy Improves Joint Mobility, Proprioception and Quality of Life in Scleroderma Patients

40

B. Woi¹, S. Kielhauser¹, A. Lackner¹, H.-P. Brezinschek¹, J. Hermann¹,

J. Gretler¹, F. Hafner², F. Moazed-Fürst¹, W. B. Graninger¹

¹Rheumatologie und Immunologie und ²Angiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Table 4: Woi R, et al. Results. *significant difference between Visite 1 (baseline) and Visite 2 (after 12 weeks).

	Treated group mean ± SD (p-value) n = 7		Control group mean ± SD (p-value) n = 8	
	Visite 1	Visite 2	Visite 1	Visite 2
HAMIS li	17.14 ± 4.14	9.86 ± 5.01* (p = 0.000)	11.88 ± 5.49	7.25 ± 8.1* (p = 0.011)
HAMIS re	18.71 ± 5.12	11.14 ± 5.61* (p = 0.000)	12.88 ± 5.36	7.38 ± 8.57* (p = 0.01)
Hkli	0.41 ± 0.16	0.45 ± 0.15* (p = 0.029)	0.45 ± 0.18	0.46 ± 0.22 (p = 0.808)
Hkre	0.37 ± 0.13	0.42 ± 0.11 (p = 0.131)	0.41 ± 0.18	0.46 ± 0.21 (p = 0.152)
ROM-Ext_MCP	5.57 ± 5.7	8.93 ± 5.82 (p = 0.099)	7.88 ± 8.25	7.63 ± 6.9 (p = 0.858)
ROM_neutr_MCP	3.46 ± 3.83	1.46 ± 2.39* (p = 0.033)	3.81 ± 5.0	1.72 ± 3.22 (p = 0.176)
ROM_Flex_MCP	73.29 ± 6.47	78.89 ± 6.58* (p = 0.004)	76.97 ± 6.58	79.39 ± 7.54 (p = 0.135)
ROM-Ext_PIP	0 ± 0	0 ± 0	0.16 ± 0.44	0 ± 0 (p = 0.351)
ROM_neutr_PIP	26.64 ± 13.77	19.36 ± 14.9* (p = 0.000)	11.66 ± 10.85	7.33 ± 9.87* (p = 0.004)
ROM_Flex_PIP	82.39 ± 15.36	85.29 ± 14.39 (p = 0.145)	88.5 ± 6.68	92.41 ± 9.52 (p = 0.075)
Mirr_HG_Flex_li	15.43 ± 16.11	4 ± 4.58 (p = 0.123)	8.88 ± 11.23	8.00 ± 12.66 (p = 0.839)
Mirr_HG_Ext_li	7.43 ± 11.24	1.14 ± 1.86 (p = 0.169)	5.5 ± 4.66	5.57 ± 6.13 (p = 0.876)
Mirr_HG_Flex_re	14.15 ± 7.86	6.0 ± 6.9 (p = 0.122)	19.25 ± 7.83	11.71 ± 14.76 (p = 0.251)
Mirr_HG_Ext_re	14.71 ± 15.56	3.14 ± 4.18 (p = 0.103)	8.38 ± 7.60	2.43 ± 4.61 (p = 0.263)
HAQ	1.55 ± 0.81	0.79 ± 0.88 (p = 0.054)	0.86 ± 0.99	0.63 ± 0.80 (p = 0.205)
PainVAS	26.29 ± 24.92	15.71 ± 22.87 (p = 0.190)	21.75 ± 21.39	13.71 ± 21.61 (p = 0.082)
GBP	24.71 ± 25.75	18.43 ± 21.28* (p = 0.026)	36.13 ± 24.03	18.29 ± 24.99* (p = 0.031)
SF-36_physical	34.68 ± 7.62	42.96 ± 7.95 (p = 0.098)	43.9 ± 9.36	45.96 ± 8.80 (p = 0.511)
SF-36_psych	45.88 ± 12.97	52.87 ± 12.32* (p = 0.043)	42.92 ± 11.57	48.98 ± 10.47 (p = 0.135)

Background Systemic sclerosis patients suffer from joint stiffness and immobility of the hands. Problems with proprioception impair daily needs e.g. holding a pen. Occupational (ergotherapy) and physical therapy is underused in these patients.

Aim We developed a combination of tissue massage and joint mobilization techniques in order to improve range of motion (ROM) and proprioception.

Methods 15 systemic sclerosis patients with finger contractures were enrolled. The patients had a stable activity and severity score for the last 6 months prior to the study. Patients with active disease, ongoing physiotherapy or change in the pharmaceutical management were excluded. Eight patients were randomly allocated to self-applied massage and mobilization. After appropriate education and training they performed the combination treatment at home on a daily basis. The second group was treated once weekly by a professional ergotherapist using the same modality. Active ROM measurement on MCP II-V and PIP II-V, FSK, proprioception (Seifert tuning fork, mirroring of the hands), HAMIS, SF-36 and HAQ were measured at baseline and after 12 weeks.

Results Both self-applied and professional ergotherapy including tissue massage and mobilization of the joints improved the ROM. Proprioception showed a trend towards improvement (Table 4).

Conclusion Combined ergotherapy was well accepted in both groups, it might improve mobility of proprioception. Data need to be confirmed in larger studies.

Changes in ICF Levels of RA Patients since Implementation of Biologic Therapy Observation of Patient Data in an Austrian Rehabilitation Center; Part 2 41

T. Palota¹, K. Neumann², A. Swarofsky³

¹Rheumapraxis, Eisenstadt; ²VISEM; ³Klinikum Peterhof, Baden, Österreich

Aim Rheumatoid arthritis (RA), if not adequately treated, results in significant disability due to progression of joint damage. Published data show that early consistent use of synthetic and/or biologic DMARDs can improve long-term functional outcomes. Additional non-pharmacologic therapeutic options include physical conditioning and occupational therapy in form of inpatient rehabilitation in a Rehabilitation Center for Musculoskeletal Diseases.

Objective The objective of this epidemiological study was to evaluate the results of rehabilitation procedures in the Rehabilitation Center of the Austrian Sick Fund NÖGKK in Baden over the years from inclusively 2001–2014.

Methods The data collection process was based on the consideration to create a sample of at least 200 patients in total to warrant a reasonable degree of evidence. The sampling was based on a pseudo-random selection from patient files by authorised and trained center staff. The single selection criterion was the necessity of RA treatment with biologicals at entry in the (pseudo) randomly selected visit within the time domain of the years 2001–2014. Data over this period were retrospectively analyzed. Patient data were filtered for diagnosis of RA, gender, possibility for participation at physical and occupational therapy and for nursing needs. Descriptive statistics with supportive graphical techniques were used to demonstrate changes in domains. The trend evaluations were based on the PICOFIT method. This acronym stands for Piecewise Continuous data FIT based on ordinary least squares methods and has been validated and several peer reviewed publications exist.

Results The data extraction process resulted in 212 patients with 359 admittances to the rehabilitation center. There were 178 female and 34 male patients (84 % with a 95-% confidence interval from 79 % to 88 %; $p < 0.05$). A significant difference (female:male ratio 5:1) compared to epidemiological disease prevalence data. The share of patients treated with biological therapy was strictly increasing in the observed period. Female and male population participated in an equal proportion at ergotherapy sessions. The need for medical devices (e.g. armbraces) helping out in household activities was proportionally higher in the female population. Nursing needs (e.g. learning of methods in personal hygiene) while rehabilitation were equal in both populations.

Summary/Conclusion Due to market penetration increasingly more patients with biological therapy have access to a rehabilitation process. However there is a need for further examinations why the female population is higher represented in the rehabilitation process: is there an administrative burden in approval process or is the male population less willing to participate because of risk of job loss? The social aspect that female patients who take care of household needed significantly more medical devices and the importance of patient education (nursing activities) in both populations (female & male) was confirmed by data.

Vokale Intervention in der Rehabilitation einer Patientin mit Systemischer Sklerose: Erste Ergebnisse eines neuen Therapiekonzeptes 42

M. Mickel¹, T. Stegemann², A. Feist³, L. Mickel¹, R. Crevenna¹

¹Universitätsklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Medizinische Universität Wien; ²Abteilung für Musiktherapie, Universität für Musik und darstellende Kunst, Wien; ³2. Interne Lungenabteilung, Pulmologisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, Wien, Österreich

Ziel Die Erkrankung Systemische Sklerose (SSc) ist eine autoimmune Bindegewebserkrankung mit heterogener Ausprägung, wel-

che zu ausgeprägten physischen und psychischen Einschränkungen führen kann. Da SSc derzeit primär nicht heilbar ist, erfolgt die Therapie symptomorientiert. Neben chronischen funktionellen Einschränkungen führen kosmetische Veränderungen oft zu psychischer Belastung und zur Reduktion der Lebensqualität. Die reduzierte Mundöffnung von Patienten mit SSc führt zu Einschränkungen der Mund-/Zahnhygiene, Veränderungen am Verdauungstrakt bedingten Schluck- und Sprachstörungen. Diese Limitationen, in Verbindung mit pulmonalen Restriktionen, führten zur Entwicklung eines neuen Therapiekonzeptes mittels vokaler Intervention in der Rehabilitation der SSc. Mittels gesangspädagogischen und musiktherapeutischen Ansätzen wird hierbei die Zielsetzung auf funktionelle Verbesserung der Atmung und Mundöffnung, Steigerung der Lebensqualität und auf eine Stressreduktion gelegt. Anhand einer Pilotstudie mit 10 Patienten soll die Durchführbarkeit und Effektivität dieses neuen Therapiekonzeptes aufgezeigt und evaluiert werden. Mittels dieser Kasuistik werden sowohl der Verlauf als auch die ersten Daten dokumentiert und veranschaulicht.

Methoden Das Therapiekonzept beinhaltet 10 therapeutische Einheiten zu je 60 Minuten. Innerhalb dieser Einheiten wird ein Programm, bestehend aus Haltungs-, Entspannungs- und Atemübungen, stimmbildenden Maßnahmen, Sprech- und Gesangsübungen sowie einer Anleitung für ein Heimübungsprogramm, durchgeführt. Angeleitet und durchgeführt werden diese Therapieeinheiten durch eine Musiktherapeutin im Sinne des Musiktherapiegesetzes (MuthG) mit gesangspädagogischer Ausbildung. Zur Therapieevaluation werden folgende Parameter vor und nach der Absolvierung der Therapie durchgeführt: 6-Minuten-Gehtest, Lungenfunktionsprüfung, Abmessung der Mundöffnung, SF-36-Score, sekretorisches Kortisol und IgA aus dem Speichel (Messung vor/nach jeweils erster, fünfter und zehnter Therapiestunde) und ein logopädischer Stimmstatus. Eine 72-jährige Patientin mit Systemischer Sklerose absolvierte als erste Patientin den Therapie- und Evaluierungsprozess.

Ergebnisse Die Mundöffnung der Patientin erweiterte sich von 38 auf 44 mm. Regelmäßige und unproblematische Zahn-/Mundhygiene waren lt. Patientin nunmehr wieder möglich. Die s/z-Ratio verbesserte sich von 1,7 auf 1,15 (nunmehr im physiologischen Bereich). Bei zwei Domänen des SF-36-Scores („physical function“ und „role-physical“) kam es zu einer deutlichen Verbesserung. Die Speichelskizolwerte reduzierten sich nach jeder der untersuchten Therapieeinheiten (dem physiologischen zirkadianen Rhythmus des Kortisolspiegels entsprechend wurden die Einheiten jeweils zeitgleich durchgeführt). In der Lungenfunktionsüberprüfung kam es zu keinen signifikanten Veränderungen (die Patientin zeigte prätherapeutisch bereits gute Ausgangswerte mit einer nur minimalen restriktiven Komponente). Während des gesamten Therapie-/Evaluierungsprozesses wurden für die Patientin keine negativen Nebenwirkungen registriert.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Das neuartige Therapiekonzept einer vokalen Intervention in der Rehabilitation von Patienten mit SSc kann anhand dieser Kasuistik als durchführbar dargestellt werden. Verbesserte Parameter zeigen, neben positiven subjektiven Angaben der Patientin, sowohl die Effektivität als auch das Potenzial dieses neuen und kostengünstigen Therapiekonzeptes. Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit dieser ersten Ergebnisse werden nun 9 weitere Patienten in den Therapie-/Evaluierungsprozess eingeschlossen.

E. Sonstiges

Rheumatology Work Force Planning in Western Countries – A Systematic Literature Review 43

C. DeJaco¹, A. Lackner², M. Narath³, M. Sprenger²

¹Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Graz; ²Medizinische Universität Graz; ³Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft, Österreich

Objective To compare models forecasting adult and paediatric rheumatology work force requirement in Western countries.

Methods A systematic literature review (SLR) was conducted by 2 authors (CD, AL) through medical databases (Ovid MEDLINE®, Em-

base, CINAHL, Cochrane Library), and the homepages (and referenced links) of the departments of health, rheumatology societies and medical associations of the following countries: Austria, Germany, Switzerland, United Kingdom (UK), Ireland, Canada, USA, Australia, New Zealand. Besides, we searched the homepages of EULAR, the European Commission and related organisations. Additional articles were retrieved by reviewing the reference list of full articles, conference abstracts and by contacting the national rheumatology societies of EULAR countries, USA, Australia, New Zealand, Canada and the EU – Joint action on workforce planning and forecasting. We included only English and German articles providing an estimation of (current and/or future) adult and/or paediatric rheumatology manpower (required to serve the respective population) and describing the methods and factors underlying this calculation. Quality appraisal of included articles was not possible because no appropriate instrument is available. Any discordance between the authors (3 % of the papers) was resolved by discussion. The protocol of this SLR was registered at the PROSPERO website (CRD42014013948).

Results The initial search yielded 5699 articles, a total of 12 articles (9 papers for adult rheumatology, 1 for paediatric and 2 for adult and paediatric rheumatology) met all inclusion criteria. Rheumatology manpower calculations were available for the USA (3 models), Canada (n = 3), USA + Canada (n = 1), Germany (n = 2), Spain (n = 1) and the UK (n = 2). There was a large variability regarding the estimated number of rheumatologists ranging from 0.7 (UK, 1988) to 3.5 (Spanish projection for 2021) to serve a population of 100,000 people. For paediatric rheumatology, 1 rheumatologist per 100,000 children (Germany) or 0.7–1.0 per 1,000,000 (of the general) population (USA) were suggested. Most models used a demand (n = 3) or needs (n = 6) based approach whereas in 3 papers, the underlying method was unclear. The following variables were considered by ≥ 1 model: disease prevalence, proportion of patients that should be referred to a rheumatologist, clinical visits/patient/year, population development, workforce provided by one rheumatologist full time equivalent, factors influencing workforce capacity, patient flow/care sharing, effect of medical development.

Conclusion Different methods have been applied to forecast rheumatology work force requirement in Western countries yielding highly variable results with 0.7–3.5 rheumatologists required to serve a population of 100,000 people.

Prospective Disease-Specific Long-Term Documentation of Clinical Data to Increase the Research Value of Biosamples 44

K. Maly¹, S. Kemmerling², M. Schirmer¹

¹Medizinische Universität Innsbruck; ²Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

Aim To develop a single-source concept with a prospective disease-specific long-term documentation system as a routine clinical tool (to assure high quality of clinical data), which is combined with a pseudonymised sample management tool. Such a system will offer multiple functions to improve both clinical and research work. Clinical biobanks are collections of biological material together with clinical information about the donors (including lifestyle and environment). The success of a clinical biobank depends on quality and quantity of well characterised samples as well as clinical data-sets together with easy administrative processes.

Methods A literature search was performed to select available biobank features. Disease-specific documentation has shown good outcome results in single-disease registries especially for chronic diseases. A proof-of-concept version has already been developed by iterata AG (Graenichen, CH).

Results To assure high quality standards of sample processing and storage with rapid availability of selected biosamples, a detailed biobank management system is indispensable. Besides, the more clinical details are available on the long-term, the better for research with biosamples on prognostic parameters. Usually existing biobank systems depend on manual data entry, data coding or data mining with interface terminologies, resulting in high error rates, high time consumption and low efficiency. Here we present a prospective disease-

specific long-term documentation system as a routine clinical tool, which combines both sample management and assessment of detailed routine clinical data. This IT tool is easy to handle for both the clinician and the researcher. Thus anonymized long-term clinical data can be linked to the available biosamples for research purposes, and biosamples are not only selectable due to diagnosis, disease activity and therapeutic characteristics of their donors, but also due to disease courses and detailed specifications during clinical follow-up, gathered even independent from the centre of primary sample acquisition.

Summary/Conclusions Given the multiorgan involvement of many diseases, growing multimorbidity of the population, and the variety of orphan diseases, prospective disease-specific long-term documentation of clinical data in clinical routine will provide challenging new perspectives for future biobank research.

Effects of Free Curcumin and Curcumin Liposomes (lipocurc™) on Pro-Inflammatory Cytokine Expression in Human Synovial Fibroblasts and Mouse Macrophages 45

L. Guber¹, S. Loebisch¹, A. Wagner², G. Steiner³, L. Helsen⁴, B. Kloesch¹

¹Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology; ²Polymun Scientific, Klosterneuburg; ³Medical University of Vienna, Austria; ⁴Sign Path Pharma, Center Valley, USA

Aim The polyphenolic compound curcumin, which naturally occurs in the rhizome of the plant *Curcuma longa*, has been shown to have potent anti-inflammatory and anti-cancer properties. Its pharmacological application remains limited due to its extremely low water solubility and bioavailability. To bypass these problems, a novel nanocarrier system termed lipocurc™ was developed by Polymun Scientific GmbH (Klosterneuburg, Austria) and kindly provided by Sign Path Pharma (Center Valley, USA). In the present study, we compared the effects of free curcumin and lipocurc™ on pro-inflammatory cytokine expression and proliferation in human synovial fibroblasts and mouse macrophages.

Methods Human synovial fibroblasts (SW982 cell line) were incubated for 24 or 48 h with different concentrations of free curcumin or lipocurc™ before being stimulated for 24 h with IL-1 β . Murine macrophages (RAW264 cell line) were treated as described above before being stimulated with LPS. IL-6 and TNF- α release was quantified by ELISA, cell proliferation was monitored by XTT-assay.

Results Pre-incubation with free curcumin or lipocurc™ significantly downregulated IL-6 expression in SW982 cells as well as IL-6/TNF- α expression in RAW264 cells. Interestingly, empty liposomes, too, significantly downregulated IL-6/TNF- α expression in RAW264 cells. Free curcumin led to a significant time- and dose-dependent reduction of the proliferation rate in both cell types. Lipocurc™ reduced cell growth of RAW264 cells, whereas no negative effects were observed in SW982 cells.

Prävalenz des entzündlichen Rückenschmerzes in der Bevölkerung 46

A. Haidmayer¹, G. Wulsch², A. Lackner¹, W. Graninger¹, J. Hermann¹

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz; ²ArbeitsMedizinischesZentrum Graz, Österreich

Ziel Der entzündliche Rückenschmerz („inflammatory back pain“ [IBP]) ist das Kardinalsymptom der axialen Spondyloarthritis (axSpA), da bis zu 92 % der Patienten mit einer axSpA einen IBP aufweisen. Bisher liegt nur eine bevölkerungsbasierte Studie aus den USA zur Prävalenz des IBP vor, in der jedoch zur Erhebung des entzündlichen Rückenschmerzes nicht die aktuellen ASAS-Kriterien verwendet wurden. Ziel der Untersuchung war deshalb die Erhebung der Prävalenz des IBP anhand der ASAS-Kriterien in der arbeitenden Bevölkerung in der Steiermark.

Methoden Zur Erhebung der Prävalenz des IBP wurde ein Fragebogen entwickelt, der die Erhebung eines chronischen Rückenschmerzes und die Fragen nach den ASAS-Kriterien des IBP enthielt. Im Rahmen der jährlich durchgeführten arbeitsmedizinischen Un-

tersuchung im ArbeitsMedizinischenZentrum Graz wurde dieser Fragebogen nach schriftlicher Einwilligung in die Studie allen Arbeitnehmern vorgelegt. Die Probanden wurden gebeten, bei Erfüllung der Kriterien des IBP ihren Namen und ihre Telefonnummer bekanntzugeben, unter der sie zur weiteren Abklärung des entzündlichen Rückenschmerzes an die Rheumaambulanz des LKH-Universitätsklinikums eingeladen werden konnten. Die von den Probanden ausgefüllten Fragebögen wurden an das Studienzentrum weitergeleitet und dort ausgewertet.

Ergebnisse Von den 2000 angefragten Arbeitnehmern willigten 716 (35,9 %) in die Studie ein (597 Männer, mittleres Alter $39,1 \pm 11,6$ Jahre; 67 Frauen, mittleres Alter $33,4 \pm 9,2$ Jahre; 52 Probanden gaben ihr Geschlecht nicht an) und retournierten einen zumindest teilweise auswertbaren Fragebogen. 28,0 % der Probanden (28,2 % der Männer; 19,4 % der Frauen) gaben an, schon einmal an einem chronischen Rückenschmerz gelitten zu haben. 197 der 200 Probanden mit chronischem Rückenschmerz (98,5 %) beantworteten die Fragen nach den Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes vollständig, wobei 43 von ihnen die ASAS-Kriterien des IBP erfüllten (6,7 % der Männer; 3,2 % der Frauen). Somit betrug die Prävalenz des IBP in der untersuchten arbeitenden Bevölkerung 6,0 %.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass die Prävalenz des IBP in der arbeitenden Bevölkerung bei Männern höher ist als bei Frauen und etwa höher liegt als in der bisher einzigen Untersuchung in der Bevölkerung der USA. Allerdings wurde der entzündliche Rückenschmerz in der hier vorliegenden Untersuchung bei den Probanden ohne professionelle Hilfe anhand eines Fragebogens erhoben.

The Anti-Inflammatory Potential of Two Classes of H₂S. The Anti-Inflammatory Potential of Two Classes of H₂S Donors: A Comparative Study in Human Chondrocytes and Mouse Macrophages 47

S. Löbsch¹, J. Gesperger², G. Steiner³, E. Galaron⁴, B. Kloesch⁵

¹Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna;

²FH Campus Wien, University for Applied Sciences; ³Division for Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; ⁴Université Paris Descartes, Paris, France; ⁵Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology, Cluster for Rheumatology and Rehabilitation, Vienna, Austria

Aim Osteoarthritis is the most common form of arthritis, affecting millions of people worldwide. It occurs when the protective cartilage on the ends of your bones wears down over time. Overexpression of pro-inflammatory mediators (IL-1 β , IL-6, IL-8) as well as matrix metalloproteinases (MMPs) induce the degradation of extracellular matrix proteins such as collagen type II, aggrecan, etc. Hydrogen sulfide (H₂S) is an important signalling molecule that regulates many physiological and pathophysiological processes in organs and cellular systems. In the present study, we compared the anti-inflammatory potential of sodium hydrogen sulfide (NaHS), a fast-releasing H₂S donor with P*, a compound, which releases H₂S slowly and only in the presence of thiols in human chondrocytes and mouse macrophages. Additionally, the effects of H₂S on cell proliferation were investigated.

Methods Two human chondrocyte cell lines (C-28/I2 and T/C-28a2) and the mouse macrophage cell line RAW264 were incubated for 1 or 24 h with different concentrations of NaHS or P* before being stimulated with IL-1 β or LPS, respectively. IL-6, TNF- α and CCL-2 release was quantified by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Cell proliferation was monitored by XTT-assay.

Results In both chondrocyte cell lines, NaHS had no significant inhibitory effects of IL-6 synthesis, whereas P* downregulated IL-6 expression in a dose-dependent manner. Furthermore, P* significantly stimulated the proliferation of chondrocytes, which was more pronounced compared to NaHS. In RAW264 cells, both H₂S donors downregulated IL-6, TNF- α and CCL-2 synthesis but P* had enhanced effects compared to NaHS. When L-cysteine was added to the cell culture medium the efficacy of P* could be further increased (2–3 times).

Summary/Conclusion Data demonstrate that the novel H₂S donor P* has potent anti-inflammatory activities and represents a new sci-

entific tool which allows to mimic the regulated H₂S generation process in vivo. P* will not only be useful for H₂S research but could also have therapeutic potential in the treatment of chronic inflammatory diseases like OA.

Resveratrol and a Resveratrol-Salicylate Hybrid Molecule: A Comparative Study in CD4+ T-Cells 48

K. Goldhahn¹, F. Aldawsari², B. Kloesch³, G. Steiner⁴, C. Velazquez-Martinez², K. Schmetterer⁵

¹Ludwig Boltzmann Institut für Rheumatologie und Balneologie, Austria,

²Katz Group Centre for Pharmacy and Health Research, University of Alberta, Canada; ³Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology; ⁴Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, and ⁵Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Austria

Aim The aim of this study was to compare the effects of resveratrol and a novel resveratrol-salicylate hybrid molecule (C10) on CD4+ T-cells.

Methods Jurkat T-cells were stimulated for 24 h with PMA plus the calcium ionophore A23187 in the absence or presence of resveratrol or C-10. Cell proliferation rate was monitored by XTT assay. In addition, experiments with CD4+ T-cells from healthy donors were performed. The cells were pre-incubated with different concentrations of resveratrol or C-10 for 30 min before being stimulated with anti-CD3/anti-CD28 antibodies. After 24 h and 72 h, cell culture supernatants were harvested and IL-2, IFN- γ and TNF- α release were quantified by ELISA. Proliferation rate was detected by flow cytometry.

Results Inhibition of IL-2 expression and proliferation in Jurkat T-cells was significantly more effective when the cells were co-incubated with C-10. Furthermore, C-10 blocked the release of IL-2, IFN- γ and TNF- α in CD4+ T-cells more potently than resveratrol; 80 % versus 40 %. Proliferation rates in CD4+ T-cells were also decreased in the presence of C10.

Summary/Conclusion Our data demonstrated that C-10 suppressed IL-2 expression and proliferation more effectively (3–4 times) than resveratrol. Data indicate that the resveratrol-salicylate hybrid molecule C-10 significantly amplified the effects of resveratrol in CD4+ T-cells and might be a substitute of resveratrol in the future.

Along Those Lines: Synoviocytes Cell-to-Cell Communication via Nanotubes 49

B. Byrne¹, K. von Dalwigk¹, I. Olmos Calvo¹, F. Kartnig¹, M. Rothbauer², G. Steiner³, C. Schöfer³, J. Holinka⁴, J. S. Smolen¹, H. P. Kiener¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²Department of Biosensors, AIT, Vienna; ³Department of Cell and Developmental Biology and ⁴Department of Orthopedics, Medical University of Vienna, Austria

Background The synovium is primarily formed by fibroblast-like synoviocytes (FLS). Its multicellularity requires precise coordination to generate a tissue that confers specialized functions critical to joint homeostasis. Cell-to-cell communication facilitates the concerted behaviour of FLS within the synovium. Using a 3D model of the synovium, we analyzed FLS capacity for exchange of cytoplasmic content.

Methods Human FLS were prepared from synovial tissues obtained as discarded specimens following joint arthroplasty. Cells were cultured in spherical matrigel micromasses with an average size of 2 mm Ø. Data was acquired by confocal live cell imaging and transmission electron microscopy. Analysis of the resulting 4D movies was done with Imaris® software.

Results To examine intercellular cytoplasmic transfer, we labelled 50 % of FLS with red cell tracker dye and loaded the other 50 % with green non-degradable microspheres. In a time series (8 days), we found that microspheres do indeed appear in red labelled cells. First evidence was found on day 1 and over the course of the following days microspheres accumulated in red labelled cells with a transfer rate of 10 % of newly affected cells/day. Additionally, red vesicles also appeared in green labelled cells. They first occurred on day 1; however, their transfer rate reached a steady state at about 20 %, presumably due to degradation following transfer in the receiving cell. A similar experiment in 2D demonstrated microsphere movement with-

in interconnecting nanotubes. Transfer rates for microspheres into red cells were identical. By contrast, rates for red vesicles into green cells were much higher than in 3D cultures. Thus, cells in 2D culture may have easier access to released vesicles as compared to 3D tissues. Transmission electron microscopy revealed transfer via exocytosed vesicles as well as open intercellular connections.

Conclusions These studies suggest transfer of cytoplasmic cargo between FLS. We identified two ways for cytoplasmic transfer between cells; (1) through vesicles and (2) through interconnecting open nanotubes. Further studies will demonstrate the significance of directed cargo exchange for cellular cooperation and the function of the normal as well as the diseased synovium.

Synovium-on-a-Chip: Membrane Trafficking as a Means for the Adaptive Tissue Response to Inflammation in Arthritis 50

L. Olmos Calvo¹, M. Purtscher², R. Byrne¹, D. Sticker³, K. von Dalwigk¹, J. Holinka⁴, P. Ertl¹, H. P. Kiener¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²FH Technikum Wien; ³Dept. of Biosensors, AIT, Vienna; ⁴Dept. of Orthopedics, Medical University of Vienna, Austria

Aim The synovium is a complex tissue primarily formed by fibroblast-like synoviocytes. Located at the interface between the joint cavity and the fibrous joint capsule, the synovium demonstrates a lining/sublining architecture and serves distinct functions that are vital to joint homeostasis. During the course of joint inflammation in rheumatoid arthritis, the synovium undergoes striking changes in cellular organization and function with hyperplasia of the lining layer and cellular condensation in the sublining layer. Ultrastructurally, the synoviocytes display features of metabolically active cells with expansion of endocytic compartments, including lysosomes. Despite recent research into mechanisms of joint inflammation, our understanding of how inflammatory cues instigate an adaptive synovial response remains rudimentary. To gain insight into these processes, we have established a 3-dimensional synovial micromass culture system on-a-chip that strikingly resembles the in-vivo situation of the synovium.

Methods For this, fibroblast-like synoviocytes were embedded in Matrigel and cultured for an extended period of time within the biochip. After 3 weeks in culture the cells have formed a tissue structure with lining/sublining cellular organization. Cells labelled with cell tracker dyes and two photon laser scanning microscopy were used to continuously monitor tissue formation.

Results In future experiments, this system will be used to examine the response of the established tissue to inflammatory stimuli. Further, this data will be supplemented with data from spectroscopy impedance measurements. To substantiate our studies, we designed a synovial micromass array which will allow us to trap up to 20 synovial micromasses inside a chip. To provoke mechanical stress, the chip will be equipped with a pneumatic membrane. We will use optical and fluorescent microscopy, life cell imaging, immunodetection and ELISA analysis of the secretome to study basic cellular functions such as endocytosis, lysosomal adaptation, and exocytosis in the context

of inflammatory conditions. In particular, we will analyze how secretory and endocytic cellular pathways dictate the adaptive response of the tissue.

Conclusion These studies will open new avenues for the exploration of targets for the therapeutic intervention in patients with inflammatory joint diseases such as rheumatoid arthritis or osteoarthritis.

p120-Catenin Is Essential for Fibroblast-Like Synoviocyte Function in Organizing the Synovial Tissue 51

E. Kartnig¹, R. A. Byrne¹, T. Karonitsch¹, I. Olmos Calvo², L. Heinz², J. Bigenzahn², J. Holinka⁴, G. Superti-Furga^{1,3}, J. S. Smolen¹, H. P. Kiener¹
¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²Department of Biosensors, AIT, Vienna; ³CeMM of the Austrian Academy of Sciences, Vienna; ⁴Department of Orthopedics, Medical University of Vienna, Austria

Background and Aims Fibroblast-like synoviocytes (FLS) are key for the formation of the synovial lining/sublining architecture via unique cadherin-11-mediated cell-to-cell adherens junctions. Binding to the juxta-membrane domain of the cytoplasmic tail of cadherins, p120 is indispensable for the stabilization of cadherins on the cell surface. By contrast, unbound p120-catenin interferes with small Rho GTPases, thereby regulating actin cytoskeletal organization as well as NF- κ B pathway activity. Here we probe into the function of p120-catenin for synovial tissue formation.

Methods Primary FLS were cultured from synovial tissue after synovectomy of RA-classified patients. The knock-down (KD) of p120-catenin was achieved by the expression of specific shRNA via a lentiviral vector. Immunoblotting was performed to verify decreased p120-catenin expression levels as well as the effects on the expression of cellular cadherin-11. 2D FLS cultures were analyzed using phase contrast microscopy as well as confocal immunofluorescence imaging of actin filaments and cadherin-11-mediated cell-to-cell junctions. For the analysis of FLS capacity in forming synovial-like tissue, FLS were cultured in Matrigel[®] micromasses. Data quantification was done with ImageJ; for statistical analyses Graphpad Prism[®] was used.

Results p120-catenin-silenced FLS demonstrated an altered cellular phenotype regarding the size, shape and the cytoskeletal organization. In conventional 2D cultures, the surface area of KD cells was increased threefold ($p < 0.0001$). Actin staining revealed pronounced stress fibres that were organized in parallel within the cell body. When compared to control cells, in KD cells polymerized actin was significantly elevated ($p < 0.0001$). Due to default of p120-catenin, reduced quantities of cadherin-11 were observed by immunoblotting. This was consistent with decreased levels of cadherin-11 at cell-to-cell junctions as measured immunofluorescence signal intensity. Loss of p120-catenin was associated with the impaired capacity of FLS forming regular synovial tissue architecture.

Conclusion The immunological role of p120-catenin for FLS function in synovial inflammation (NF- κ B activity) has yet to be shown, our findings strongly suggest the importance of p120-catenin for the formation of the normal synovial tissue.

Fälle des Jahres 2015

Interleukin 1 Blockade with Canakinumab for Hyper IGD Syndrome (HIDS) 01

J. Brunner¹, E. Binder¹, J. Zschocke², C. Fauth²

¹Department of Pediatrics and ²Department of Human Genetics 2, Medical University Innsbruck, Austria

Introduction Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS; MIM# 260920) is a rare autosomal recessive autoinflammatory condition caused by mutations in the MVK gene, which encodes for mevalonate kinase. There is no standard treatment for HIDS.

Case report We report on a 2-year-old Austrian boy with recurrent episodes of fever, febrile seizures, arthralgias, and splenomegaly. Rash and abdominal pain were also seen occasionally. During attacks an acute-phase response was detected. Clinical and laboratory improvement was seen between attacks. These findings led to the tentative diagnosis of HIDS. Sequencing of the MVK gene showed a homozygous c.1129G > A (p.Val377Ile, also known as V377I) mutation in the child, while the healthy non-consanguineous parents were heterozygous. The mutation is known to be associated with HIDS. Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs during attacks had poor benefit. A further febrile episode resulted in a status epilepticus.

ticus. Treatment with canakinumab was initiated and a final dose of 4 mg/kg every 4 weeks resulted in the disappearance of febrile attacks and a considerable improvement of the patient's quality of life during a 6-month follow-up period. The drug has been well tolerated and no side effects were observed.

Conclusion Treatment with canakinumab is a therapeutical option for patients with HIDS.

Macitentan for the Treatment of a Severe Case of Digital Ulcers in Systemic Scleroderma 02

J. Sautner, B. Rintelen, B. F. Leeb
LK WVV Stockerau, Austria

Case Description A female patient, born in 1952, was diagnosed with systemic scleroderma at the dermatological department of another institution in 1976. Thereafter she experienced several treatment strategies including Ca-antagonists, photopheresis, Ilomedin and Prostavasin-iv-therapy because of severe Raynaud's phenomenon and digital ulcers (DU). Even sympathectomy was performed but could not better the symptoms either. For all the available treatment options at that time being had failed, the patient lost track to the former hospital lacking treatment alternatives in 1998. The patient was sent to our rheumatological outpatient department by her GP in 2011 in order to inquire presumptive new treatment options. She presented with typical clinical symptoms like microstomia, amimia, telangiectasias, sclerodactyly, a shortened lingual frenum and claw-like hands with five DU. Laboratory analysis: ANA positivity (1:320, ENA +: SS-A +, SS-B +, Scl70 +, Centromer –, NT-ProBNP within normal range). Plain radiographs showed typical subcutaneous calcifications, mostly around the PIP joints. A HRCT of the lung showed post-specific changes in the left upper lobe (tuberculosis was diagnosed and treated in 1974) but did not reveal signs of lung fibrosis. Concerning pulmonary function tests, she showed a slightly restrictive pattern, TLC = 70.5 %. Pulmonary hypertension could be ruled out by echocardiography. There were no signs of an esophageal motility disorder in the videokinematography and no signs of proteinuria or kidney involvement. The diagnosis of a limited cutaneous systemic sclerosis was established. Having failed other treatment options including Ca-antagonists and Ilomedin-infusions, the patient was put on Bosentan in 2011 (125 mg; 1-0-1 orally). This endothelin receptor antagonist (ERA) therapy lead to a reproducible elevation of ALAT and ASAT to 6 times UNL. Twice Bosentan was restarted applying a reduced dosing regimen (62.5 mg; 1-0-1 orally), but the patient again developed signs of hepatotoxicity quickly resolving after cessation of the drug. Therefore the therapeutic regimen was switched to Sildenafil (20 mg; 1-1-1), a specific phosphodiesterase (PDE) 5 inhibitor that had to be stopped after 6 months due to inefficacy. Afterwards a therapy with Ambrisentan (a sulfonamid-free ERA) was established (5 mg; 1-0-0) which was not efficient either. The patient was on Ca-antagonists all the time; symptomatic treatment included Metamizol and Diclofenac as needed, thyroid hormone and Vitamin D substitution. Locally Vitamin E ointment and temporarily silver dressings were applied. Due to a local bacterial infection, Clindamycin was administered once for a period of 8 days.

Methods In June 2014, after Macitentan was approved for PAH by the EMA, the drug was started at a daily dosage of 10 mg; 1-0-0 as an off-label treatment for severe long standing DU. The patient was seen regularly at our outpatient department including laboratory tests.

Results After initiation of Macitentan, the patient experienced a continuous and sustained improvement of her DU (06/14: 5 DUs, 1 of which new, 10/14: 3 DUs, 0 new, 01/15: 0 DU), pain disappeared almost completely: VASpain 60 to 10 mm. During the entire treatment period, ALAT and ASAT stayed stable without any elevation. No negative side effects were to be reported.

Conclusion/Recommendation In this specific patient, having failed each and every other available treatment option for DU, Macitentan proved to be a good and safe treatment option. In contrast to formerly applied Bosentan, no signs of hepatotoxicity occurred, what is in line with the experiences in PAH treatment. No other negative side effects were to be observed.

Eine Duplizität der Fälle

M. Brunner-Palka, T. Rettenbacher, J. Gruber
Univ.-Klinik Innsbruck, Österreich

Fallbeschreibung Wir stellen zwei Patienten vor, die sich innerhalb von 3 Wochen zwar sehr unterschiedlich präsentiert haben, aber an einer identen seltenen Erkrankung leiden.

Fall 1 Ein männlicher 44-jähriger Patient beklagte neu aufgetretene Schluckbeschwerden, ein Globusgefühl, eine diskrete Schwellung im Halsbereich links wie auch eine Gewichtsabnahme von 4–5 kg. Die Computertomographie der Halsregion zeigte eine homogene, 12 × 8 × 5 cm große, die Trachea verdrängende und die Arteria carotis communis links umschneidende Raumforderung im vorderen oberen Mediastinum. Es folgte eine komplikationslose Ultraschall-gezielte Biopsie. In der histologischen bzw. immunhistochemischen Aufarbeitung lag der Gehalt an IgG4-positiven Zellen bei durchschnittlich 50/HPF, das Verhältnis von IgG4 zu IgG bei annähernd 1:1, so dass dringender Verdacht auf eine IgG4-sklerosierende Erkrankung vorlag. Laborchemisch war eine Erhöhung des Gesamt-IgG-Spiegels auf 1540 mg/dl (oberer Normwert 1480 mg/dl) und des IgG4-Spiegels auf 473 mg/dl (oberer Normwert 201 mg/dl) zu erheben. Nach abgeschlossener Abklärung wurde eine Therapie mit Methylprednisolon (Startdosis 80 mg/d p.o.) sowie Rituximab (2 Infusionen à 1000 mg an den Tagen 1 und 14) eingeleitet. Im Zuge der ersten ambulanten Kontrolle ca. 5 Wochen nach Beginn der Therapie berichtete der Patient über Besserung der Schluckstörung sowie einen leichten Rückgang der linksseitigen Halsschwellung. Die Blutkontrolle ergab einen regredienten Gesamt-IgG-Spiegel (683 mg/dl) wie auch einen Abfall des IgG4-Spiegels (263 mg/dl). Drei Wochen später ...

Fall 2 Ein 66-jähriger männlicher Patient wurde zur Abklärung von seit 1–2 Jahren bestehenden Schwellungen der Glandula submandibularis und der Glandula parotis beidseits vorstellig. Anamnestisch wurden zusätzlich Sicca-Symptomatik, breiige Durchfälle wie auch eine Gewichtsabnahme von 10 kg erhoben. Die veranlasste Sonographie ergab eine Sialadenitis sowie überraschend auch eine Pankreatitis und es wurde bereits aufgrund des sonographischen Erscheinungsbildes der V. a. „IgG4-related disease“ gestellt. Es erfolgte eine Biopsientnahme, die das Bild einer chronisch sklerosierenden Sialadenitis mit durchschnittlich mehr als 75 IgG4-positiven Zellen/HPV sowie einem Verhältnis von IgG4 zu IgG von 70 % ergab und somit zur Diagnosesicherung einer „IgG4-related disease“ führte. Im Zuge der ergänzenden Abklärung wurden des Weiteren eine Cholangitis, eine exokrine Pankreasinsuffizienz sowie der Verdacht auf eine beginnende endokrine Pankreasinsuffizienz erhoben. Laborchemisch lag der Gesamt-IgG-Spiegel im Normbereich, IgG4 war jedoch erhöht (565 mg/dl, oberer Normwert 201 mg/dl). Nach abgeschlossener Diagnostik wurde eine Therapie mit Methylprednisolon (Startdosis 80 mg/d) begonnen, darüber hinaus erhielt der Patient komplikationslos Rituximab (1000 mg an den Tagen 1 und 14). Der weitere Verlauf muss noch abgewartet werden.

Schlussfolgerung „IgG4-related disease“, eine fibroinflammatorische Erkrankung, die durch die Infiltration diverser Organe durch IgG4-positive Plasmazellen sowie meist – jedoch nicht obligatorisch – durch erhöhte Serumspiegel von IgG4 charakterisiert ist, stellt eine seltene Entität dar. Sie wird jedoch in den letzten Jahren zunehmend diskutiert und diagnostiziert [1, 2]. Bei unklaren Raumforderungen oder entzündlichen Infiltrationen sollte an „IgG4-related disease“ gedacht werden. Eine diagnostische Abgrenzung zu anderen benignen oder malignen Prozessen ist aufgrund der therapeutischen Konsequenz entscheidend. Zur Sicherung der Diagnose wird die Durchführung einer Biopsie dringend empfohlen [3].

Literatur:

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460–71.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539–51.
3. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al.; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688–99.

55-jähriger Patient mit Sigmastenose und Eosinophilie 04

E. Wipfler-Freissmuth, R. Lunzer, F. Stradner, K. Nadler, P. Skrabl, E. M. Wolf, G. Reich
BHB Graz-Eggenberg, Graz, Österreich

Fallbeschreibung Ein 55-jähriger Patient stellte sich 2/2015 an einer chirurgischen Ambulanz mit seit mehreren Tagen bestehenden krampfartigen Unterbauchschmerzen vor. Das Abdomenübersichtsröntgen zeigte eine Koprostate ohne Ileuszeichen. Bei deutlicher Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) von 10,7 mg/dl und Leukozytose (16.000/µl) fanden sich in der Computertomographie (CT) ein langstreckig wandverdicktes Colon sigmoideum mit Sigmadivertikulose sowie eine verdickte Gallenblasenwand ohne Cholezystolithiasis. In der Kolonoskopie stellte sich eine nicht passierbare Sigmastenose mit Verdacht auf Karzinom DD chronisch rezidivierende Sigmadivertikulitis dar. Eine Sigmaresektion wurde durchgeführt. Histologisch zeigten sich eine abszedierende Sigmadivertikulitis mit gedeckter Perforation sowie eine eosinophile nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen arteriellen Gefäße im mesokolischen Fettgewebe. Bei Übernahme an unsere Abteilung fällt eine ausgeprägte Eosinophilie (61 %, 9760/µl) auf, einhergehend mit einem IgE von 1053 U/ml, einer Anämie (Hämoglobin 12,7 g/dl) und Thrombozytose (489.000/µl) sowie erhöhten Cholestaseparametern (γ-Glutamyl-Transferase 183 U/l, Alkalische Phosphatase 271 U/l). Das bei bekanntem Asthma bronchiale durchgeführte CT des Thorax ergab ein verdicktes Perikard mit geringem Perikarderguss ohne pulmonale Infiltrate. Ein positiver Befund für p-ANCA (perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) und eine zusätzlich nachgewiesene Pansinusitis ließen uns die Diagnose einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) mit gastrointestinaler, kardialer und oberer Respirationstrakt-Beteiligung stellen (Birmingham Vasculitis Activity Score: BVAS = 24). Zur Remissionsinduktion leiteten wir Prednisolon 1 mg/kg KG und Cyclophosphamid als Bolus mit 1 g alle 3 Wochen ein. Eine Antibiose behielten wir bis 14 Tage postoperativ bei. Nach 6 Cyclophosphamid-Boli erzielte der Patient eine Vollremission (BVAS = 0), Azathioprin wurde hierauf mit 2 mg/kg KG als remissionserhaltende Therapie begonnen. Prednisolon konnte innerhalb der ersten 3 Monate auf 7,5 mg reduziert werden.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Gastrointestinale Symptome bei EGPA werden in der Literatur mit bis zu 50 % angegeben. In diesem Fall führte die rasche Operation und Gewinnung mesokolischen Gewebes zur Diagnosesicherung der EGPA mit zügiger Therapieeinleitung. Oberflächliche Probeexzisionen im Rahmen einer Routinekolonoskopie hätten die Vaskulitisareale nicht erreicht, somit sind histologische bestätigte Dickdarmbeteiligungen rar.

Kikuchi-Syndrom ... zwischen Rheumatologie und Infektiologie 05

B. Polster, B. Duhm, M. C. Walter, W. Hulla, L. Erlacher
Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, Österreich

Einleitung Die möglichen Differenzialdiagnosen bei einer zervikalen Lymphadenopathie sind vielfältig. Neben einem Karzinom, allen voran einem Lymphom, einer Infektion, Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen, Vaskulitiden oder auch einem Still-Syndrom muss man bei entsprechender Befundkonstellation (weiblich, Fieberschübe, Arthralgien, Fatigue) auch an das eher seltenere Kikuchi-Syndrom denken.

Fallbeschreibung **Fall 1:** Es handelt sich um eine 37-jährige Patientin, welche bereits seit einigen Jahren an der HNO-Abteilung des SMZ Süd wegen einer chronischen Sinusitis in Behandlung ist. Im Sommer 2015 wird sie mit einer Schwellung links submandibular, einer massiv ausgeprägten Konjunktivitis bds. und rezidivierenden Arthralgien sowie einer Fatigue-Symptomatik mit dem Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung an der rheumatologischen Abteilung vorstellig. Eine im Vorfeld eingeleitete antibiotische Therapie brachte keinerlei Besserung. Im Rahmen unserer Diagnostik zeigen sich sämtliche Autoantikörper negativ und die Röntgenbefunde altersentsprechend. Bei suspektem Sonographiebefund des Halses wird eine

Lymphknotenbiopsie veranlasst. In dieser können nekrotisch-histiozytär durchsetzte Herde nachgewiesen werden. Bei nun nachgewiesenem Kikuchi-Syndrom wird eine systemische Kortisontherapie etabliert, worunter es zu einer deutlichen Besserung kommt. In weiterer Folge sind Kontrollen, insbesondere im Hinblick auf die mögliche Entwicklung eines SLE, an unserer Rheuma-Ambulanz geplant.

Fall 2: Eine 44-jährige Patientin wird zur weiteren Abklärung bei seit mehreren Monaten bestehender zervikaler Lymphknotenschwellung mit Fieber und Halsschmerzen stationär aufgenommen. In einer Computertomographie werden suspekt vergrößerte Lymphknoten supraklavikulär sowie im rechten Kieferwinkel bds. detektiert. Es erfolgt eine Lymphknotenexstirpation, wobei sich histologisch eine Lymphadenopathie vom Typ Kikuchi mit nekrotisch-histiozytären Veränderungen zeigt. Extern wird eine Therapie mit Kortison und Resochin etabliert, worunter die Fieberschübe abklingen und auch die Lokalbeschwerden zuletzt rückläufig sind. In diesem Fall sind ANAs mit 1:320 sowie auch SS-A/Ro- und SS-B/La-Antikörper erhöht, weshalb die Patientin derzeit in unserer Ambulanz weiter abgeklärt wird.

Ergebnisse Zusammenfassend ist bei einer zervikalen Lymphadenitis mit Fieberschüben und Gelenkbeteiligung, vor allem bei jungen Frauen, auch an das häufig selbstlimitierende Kikuchi-Syndrom zu denken. Die genaue Pathogenese dieser Erkrankung ist nach wie vor unbekannt, postuliert wird eine virale und/oder autoimmune Genese. Als mögliche Differenzialdiagnose zu Karzinom/Lymphom/Metastasen, einer Lymphadenopathie im Rahmen anderer immunologischer bzw. auch Infektionserkrankungen ist zur Diagnose eine Lymphknotenbiopsie zwingend erforderlich. Histologisch sieht man im lymphatischen Gewebe eine Verbreiterung der Parakortikalkzone mit zentralen Nekroseherden, welche von Histiozyten umgeben sind. Es sind reichlich CD8-positive Zellen zu finden, immunhistochemisch exprimiert ein Großteil der Zellen CD68. Laborchemisch zeigen sich keine pathognomonischen Befunde, die unterstützend zur Diagnosesicherung herangezogen werden könnten. Bei fehlender Spontanremission werden zur Therapie vor allem systemische Glukokortikoide eingesetzt. Zu achten ist auf eine mögliche Entwicklung zu einem systemischen Lupus, sodass Nachkontrollen erforderlich sind.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Gerade bei jungen Frauen, die vom Kikuchi-Syndrom am ehesten betroffen sind, sollte man dieses Krankheitsbild bei passender Symptomatik unbedingt bedenken, um ein „over-treatment“ zu verhindern. Nicht hinter jeder Lymphadenopathie versteckt sich ein Lymphom und bedarf einer Chemotherapie. Dennoch sollten auch im weiteren Verlauf Kontrollen stattfinden, um die eventuell – in der Literatur mehrfach angegebene – mögliche Entwicklung in einen SLE frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls behandeln zu können.

Bone Involvement in Rosai-Dorfman Disease (RDD): A Case Report and Systematic Literature Review 06

B. Mosheimer-Feistritz¹, B. Mosheimer¹, W. Baum², B. Opp³, G. Weiss¹, J. Zwerina³

¹Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ²Universitätsklinik Erlangen, Deutschland; ³Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Aim Rosai-Dorfman disease (RDD) is a rare histiocytic disorder typically presenting as painless cervical lymphadenopathy in adolescents and young adults. The clinical course of the disease is often benign, though lethal outcomes are also possible. Extranodal involvement is common but bone involvement occurs in less than 10 % of cases. Here, we present a patient with typical nodal disease and multifocal bone manifestations. Further, a systematic literature review was performed to better understand the phenotype, clinical course and treatment options of such patients.

Methods We report a 29-year-old patient with nodal RDD and multifocal bone involvement. Further, a literature search with the keywords “Rosai-Dorfman”, “Rosai and Dorfman” and “sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy” was performed for the period between January 2000 and August 2015 using Pubmed database. Finally 88 full-text articles covering 108 RDD patients with bone involvement were analyzed. All articles represent single-case reports or small case series. Demographic and clinical characteristics, treatment

and length of follow-up were retrieved from case reports where available.

Results Case Report: A 29-year-old female patient presented with arthralgia in the hands, knees and since one year. 3 months earlier, she was diagnosed with nodal Rosai-Dorfman disease after cervical lymph node excision. Physical examination revealed a dactylitis-like swelling of the second right digit and enlarged cervical lymph nodes. Laboratory testing showed significant signs of inflammation. X-ray of both hands showed a lytic lesion of the left distal radius. MRI demonstrated an additional mass lesion involving the proximal part of the right second phalanx with soft tissue extension. Due to fracture risk, curettage of the radial lesion was performed. Histologically, typical signs of RDD were found. After surgery, therapy with glucocorticoids followed by addition of methotrexate (up to 25 mg weekly) was started. However, CRP levels remained elevated and follow-up MRI scans demonstrated progression of both the radial and metacarpal lesion. Therefore, rituximab (1000 mg) was administered twice in 2014 in addition to methotrexate. After one year of follow-up the patient is free of symptoms and there is no progress on MRI scan. Nevertheless inflammatory markers are still slightly elevated and nodal disease persists.

Systematic Literature Review: RDD with bone involvement was reported in 108 patients. Slightly more female than male patients were affected (48 male, 59 female patients, 1 not reported). The mean age was 31.1 years (SD 19.8 years, range 0–79). Nodal disease was reported in 23 patients (21.3 %) and extraosseous manifestations were overall reported in 80 patients (74.1 %). Bone involvement was clinically symptomatic in the majority of patients ($n = 97$, 89.8 %). Therapeutic strategies were reported in 82 patients: 13 patients received no therapy, while 69 patients underwent a first-line therapy, mainly surgical resection. Glucocorticoids, immunosuppressive or chemotherapeutic agents and radiotherapy were also used, partially in various combinations. 27 of treated patients achieved complete remission, most of them being treated by surgical resection. Some patients underwent second line therapy ($n = 20$), while third-, fourth- and fifth-line therapies were rarely done ($n = 6, 4$ and 2 , respectively). Follow-up was reported in 76 patients and ranged at a mean of 30.1 months (SD 38.6 months, range 1–228). Fatal outcome was reported in 2 patients (1.9 %).

Conclusion RDD with bone involvement is exceedingly rare. According to the systematic literature review, clinical outcome in terms of mortality seems to be favourable in most cases, but many patients undergo various treatments. Surgical resection in limited disease seems a valid option.

Tumor mit Kortison behandeln? – Die Vielfältigkeit der IgG4-RD 07

A. Bartuschka, J. Burmester-Kiang, B. Duhm, G. Strau, J. Kowalski, L. Erlacher
Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, Österreich

Einleitung IgG4-RD umfassen eine Gruppe immunvermittelter Erkrankungen, die verschiedene bereits bekannte Krankheitsbilder vereinen. Sie können sowohl einzelne als auch multiple Organe/Regionen betreffen und sind gekennzeichnet durch einen progredienten Inflamations- und Fibrosierungsprozess, typischen histologischen bzw. immunhistochemischen Merkmalen und meist erhöhten IgG4-Werten im Serum. Am häufigsten betroffen sind Pankreas, Gallengangsystem, große Speicheldrüsen, das Retroperitoneum und Lymphknoten, aber auch ein Befall von Perikard, Aorta, Meningen und der Haut wurde bereits beschrieben. Sowohl über die Epidemiologie als auch über genaue pathophysiologische Mechanismen gibt es noch keine eindeutigen Daten. Klinisch präsentieren sich die Erkrankungen mit Beschwerden, die durch das lokale Größenwachstum oder den Verlust der betroffenen exokrinen Funktion bedingt sind. Da auch bei Neoplasien IgG4-positive Zellen nachgewiesen werden können ist eine Abgrenzung zu Malignomen essenziell. Therapeutisch ist eine systemische Kortisontherapie, in der Initialphase und idealerweise zum Erreichen einer Remission, das Mittel der ersten Wahl. Bei unzureichendem Therapieansprechen kommen vor allem Rituximab sowie auch AZA, MMF und MTX zum Einsatz.

Fallbeschreibung Ein 91-jähriger Patient wurde im Juni 2015 wegen einer kontinuierlich größer werdenden Raumforderung im Bereich der rechten Leiste an der Abteilung vorstellig. In Folge kam es zu einem massiven Lymphödem und einer Thrombose der V. fem. sup. und V. pop. mit Bewegungseinschränkung und Hodenschmerzen rechts. Die Bildgebung mittels CT zeigte eine $9,7 \times 11,4$ cm große Raumforderung in der Leiste bis in den rechten Hoden und die angrenzende Bauchwand reichend sowie vereinzelt vergrößerte Lymphknoten. Die Histologie ergab die für IgG4-RD pathognomonischen immunhistochemischen Veränderungen. Des Weiteren waren im Serum deutlich erhöhte IgG4-Spiegel von 349 mg/dl (Norm: bis 120 mg/dl) nachweisbar. In Zusammenschau der erhobenen Befunde wurde ein Malignom ausgeschlossen und die Diagnose IgG4-RD bestätigt. Nach Diagnosesicherung wurde eine Kortisontherapie mit Prednisolon 50 mg/d eingeleitet. Ein Kontroll-CT nach 2 Monaten zeigte eine geringe Größenreduktion der Raumforderung auf $5,6 \times 13$ cm. Parallel dazu kam es zu einer klinischen Besserung mit Rückbildung des Ödems, Abnahme der Schmerzen und der Bewegungseinschränkung, sodass eine Reduktion der Prednisolondosis auf 25 mg/d erfolgte. Bei anhaltender Teilremission ist eine Therapieerweiterung mit Rituximab vorgesehen.

Exazerbation einer RA-ILD unter TNF-Blocker-Therapie 08

S. Kiehlhauser, F. C. Moazed-Fürst, W. B. Graninger
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Fallbeschreibung Eine 62-jährige Patientin erhält die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis. Die Patientin präsentierte sich mit einer symmetrischen Polyarthritiden aller MCP- und PIP-Gelenke, beider Handgelenke und Ellbogengelenke sowie MTP-Gelenke. Laborchemisch fanden sich eine Leukozytose, erhöhte CRP- und BSG-Werte und hohe ACCP-Antikörper- und RF-IgA-Antikörper-Level. Virusstatus negativ, Thoraxröntgen unauffällig. Die Basistherapie mit MTX wurde begonnen. Die Monotherapie führte zu einem nicht ausreichenden Ansprechen. Der QFT fiel negativ aus, eine Anti-TNF-Blocker-Therapie mit Etanercept wurde begonnen. Unter dieser kam es zu einem cDAI 0. Nach mehreren Monaten entwickelte die Patientin Husten und Krankheitsgefühl, das durchgeführte CT der Lunge zeigte einen Rundherd im Unterlappen rechts. Auswärts wurde eine Lungenbiopsie durchgeführt, laut Pathologie fand sich ein zentral nekrotisches Granulom, höchstverdächtig für eine TBC. Daher wurde pulmonologischerseits eine tuberkulostatische Therapie eingeleitet. Wegen hoher RA-Aktivität Wiedervorstellung an der Rheumatologie. Zusätzlich erneute Zunahme der Atemnot und Progredienz der CT-Veränderungen, daher musste eine Lobektomie durchgeführt werden. Erneut PCR für Mykobakterien negativ, diesmal auch eine TBC-Kultur angefordert – alles negativ. Histologisch fand sich ein zerfallender Rheumaknoten, MTX und Abatacept wurden eingeleitet. Die Patientin ist seitdem in Remission.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Bei RA-ILD Anti-TNF-Antikörpertherapie mit Vorsicht verwenden. Überlegung wäre auch ein transthorakaler Lungenultraschall zur Früherkennung einer RA-ILD.

Sklerodermie – oder doch nicht? 09

S. M. Kiehlhauser¹, F. C. Moazed-Fürst¹, T. Prüller², W. B. Graninger¹
¹Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie und ²Universitätsklinik für Transfusionsmedizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Fallbeschreibung Eine Kollegin, 50 Jahre alt, kommt zur Einholung einer Zweitmeinung in die Rheumatologische Ambulanz. Sie erhielt vor 3 Jahren die Diagnose einer Sklerodermie. Nun fanden sich Veränderungen im CT der Lunge und CENP-Antikörper. Klinisch keine Hinweise für eine Sklerodaktylie, digitale Ulzerationen, PAH oder Schluckstörungen. Ein Raynaud besteht seit der Pubertät vor allem bei Stress. Die Kapillarmikroskopie zeigte weder Megakapillaren noch Einblutungen. Im Thorax-CT wurde eine diffuse Alveolitis mit „multiple spots“ vor allem in den Mittellappen und im Unterlappen rechts beschrieben. Bei der Untersuchung entwickelt die Patientin

starkes Nasenbluten. Sie meint, das habe sie in den letzten 3 Monaten öfters. Blutverdünnende Medikamente werden nicht eingenommen, ebenso fanden sich keine Hinweise für einen erhöhten Blutdruck. Der Thrombozytenfunktionstest war pathologisch bei normaler Thrombozytenzahl. Es zeigte sich eine Funktionseinschränkung auf < 50 %. In der weiteren Abklärung fanden sich Thrombozytenantikörper. Die Diagnose eines erworbenen Morbus Glanzmann konnte gestellt werden. Die Veränderungen im CT der Lunge waren Blutungen. Die Patientin erhielt Kortison und Rituximab. Eine Sklerodermie konnte bis dato nicht bestätigt werden.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Sklerodermiepatienten regelmäßig visitieren Bei nicht eindeutiger Klinik Diagnose hinterfragen, oft „nur“ Antikörperpositivität.

Sarkoidose und SLE?

10

S. M. Kielhauser, F. C. Moazedi-Fürst, C. Dejaco, W. B. Graninger
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Fallbeschreibung Bei einer 32-jährigen Patientin wurde die Diagnose einer pulmonalen Sarkoidose gestellt. Die Patientin litt an Arthralgien, Thoraxschmerzen und Atemnot. Es fand sich eine bilaterale Lymphadenopathie und schmale bilaterale Pleuraergüsse. Eine Bronchoskopie und eine transbronchiale Lymphknotenbiopsie waren im Einklang mit der Diagnose. Eine Therapie mit Aprednisolon wurde begonnen. Eine Reduktion der Kortisontherapie unter 30 mg p.o. war nie möglich. Andere Therapeutika wie Methotrexat und Azathioprin wurden von der Patientin nicht vertragen. Beim Versuch, die Kortisondosis zu reduzieren, kam es immer zu starken Schmerzen im Thoraxbereich. Alle radiologischen und laborchemischen Untersuchungen waren ohne pathologisches Korrelat, die Sarkoidose in Remission. Die Patientin wurde bereits physiotherapeutisch und auch psychotherapeutisch wegen des V. a. Somatisierungsstörung behandelt. Aufgrund der hohen Kortisondosis und eines grenzwertig erhöhten ANA-Titers (1:80 und 1:160) wurde die Patientin an die Ambulanz der Rheumatologie überwiesen. Bereits im Vorfeld wurde mit der Patientin besprochen, sie solle Kortison zumindest bis 20 mg reduzieren. In der Rheuma-Ambulanz wurde mittels transthorakalen Ultraschalls ein beidseitiger Pleuraerguss festgestellt, im Labor fanden sich erhöhte BSG- und CRP-Werte wie auch eine Leukopenie. Es fand sich kein Hinweis für eine Infektion. Die Patientin wurde stationär aufgenommen, um Kortison weiter zu reduzieren. Es entwickelten sich hohe ANA-Antikörpertiter (1:2560) sowie dsDNA-Antikörper, weiters ein pathologisches Harnsediment, sodass die Diagnose eines SLE gestellt werden konnte.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Möglichkeit mehrerer Diagnosen, laufende Kortisontherapie erschwert Diagnosestellung.

A 37-Year-Old Man with Sacroiliitis

11

A. Puchner¹, S. Winkler², K. Redlich¹, D. Aletaha¹

¹Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, und
²Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich

A 37-year-old male patient was referred to our outpatient clinic with lower back pain of 3 months duration. He was born in the Kosovo and moved to Austria in 1998, where he works as a construction worker. In the last 3 months before presenting to us, he had already been seen in the emergency rooms of 2 different hospitals, where he was diagnosed with sciatica and treated with non-steroidal anti-rheumatic drugs (NSAIDs). Since there was no sufficient pain relieve, he arranged an MRI himself, which revealed severe unilateral sacroiliitis. At the time of admission to our clinics, he suffered from severe lower back pain, which increased in intensity during movement. He was afebrile and did not have any history of trauma, psoriasis, diarrhoea, urethritis or peripheral arthropathy. The patient reported night sweats lasting already for several weeks. Laboratory findings included normal levels of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate; HLA-B27 was negative. Due to the severe sacroiliitis and the lack of response to NSAIDs, the differential of rheumatic and infectious cause of the symptoms were discussed. Taking more detailed

history of the patient revealed that the patient had recently visited his family in the Kosovo, where his brother owns a sheep cheese dairy. Further infectious workup including blood cultures were taken from the patient. Indeed, on the 6th day, one of these cultures turned positive for *Brucella melitensis*. Based on the patient's complaints, the MRI, and the positive blood culture, we diagnosed infectious sacroiliitis due to brucellosis. In face, osteoarticular involvement and sacroiliitis are the most common localised manifestations of brucellosis, and also among the most severe ones if they progress to spondylitis. Treatment was started on doxycycline (200 mg/d), initially in combination with gentamicin (480 mg/d). Two weeks later the pain in his right hip was markedly reduced. Gentamicin was replaced by ciprofloxacin, which was continued in combination with doxycycline for additional 3 months.

Leptospirose – ein rheumatologischer Fall?

12

M. Inzinger, J. Hermann, K. Weber, W. Graninger
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Fallbeschreibung Wir berichten über einen 38-jährigen Patienten, der unserer Abteilung aufgrund von intermittierendem Fieber unklarer Genese vorgestellt wurde. Der Leidensweg des Patienten begann mit dem Bruch eines Betongitters bereits 7 Monate zuvor. Der Patient ist Landwirt und betreibt gemeinsam mit seiner Frau und den 3 Kindern eine große Schweinezucht in der Südsteiermark. Als eines Tages ein Betongitter im Stall nachgab und dabei 2 Jungschweine in die darunterliegende Güllegrube stürzten, zögerte der Patient nicht und kletterte ebenfalls in die Grube. Schließlich konnte er, bis zu den Knien in der Jauche stehend, die Schweine erfolgreich bergen. Tage später setzte hohes Fieber ein. Das Fieber war, wie durch eine Liquorpunktion bestätigt, auf eine Leptospiren-Meningitis zurückzuführen. Der Patient wurde in der Folge respiratorisch insuffizient, intubationspflichtig und musste 3 Wochen intensivmedizinisch versorgt werden. Die akute Infektion konnte schließlich unter antibiotischer Therapie beherrscht werden. Allerdings entwickelte der Patient im weiteren Verlauf ein steroidsensibles intermittierendes Fieber, das auch der Grund für die stationäre Abklärung an unserer Abteilung war. Bei der Aufnahme präsentierte sich der Patient in einem mäßig reduzierten Allgemeinzustand. Die internistische und rheumatologische Untersuchung zeigte sich im Wesentlichen unauffällig. Laborchemisch fand sich eine Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP 68,8 mg/l, BSG-1h 80 mm/h), der Rheumafaktor war negativ. Der Patient zeigte täglich in den frühen Morgenstunden auftretende Fieberschübe bis 39 °C. Mehrere Lumbalpunktionen zeigten sich bland, zahlreiche Blutkulturen blieben steril und auch weiterführende molekularbiologische und serologische Untersuchungen auf Erreger blieben unauffällig. Keine der umfangreich durchgeführten radiologischen, nuklearmedizinischen, endoskopischen, histologischen, sonographischen und autoimmunologischen Untersuchungen erbrachte einen Hinweis auf die Ursache des intermittierenden Fiebers. Mehrfach empirisch durchgeführte kombinierte antibiotische und antivirale Therapieversuche blieben ebenfalls erfolglos. Erst die Manifestation zweier weiterer Symptome brachte uns der Lösung des Falles näher. Der Patient entwickelte rezidivierende abdominale Schmerzen und später einen substitutionspflichtigen Hämoglobinabfall. Diese Symptome führten zu einer neuerlichen abdominalen Exploration. Im CT Abdomen zeigten sich multiple neu aufgetretene Milzinfarkte. Die Gastroskopie ergab im Vergleich zu Voruntersuchungen makroskopisch und histologisch Hinweise auf neu aufgetretene großflächige Nekrosen der Magenschleimhaut. Echokardiographisch konnte kein Hinweis auf ein kardial bedingtes thromboembolisches Geschehen gefunden werden. Zusammen mit dem intermittierenden Fieber und den erhöhten Entzündungsparametern wurde nun der Verdacht auf ein vaskulitisches Geschehen geäußert. Aufgrund der Milzinfarkte und der Größe der nekrotischen Areale im Magen war eine Affektion von mittelgroßen Gefäßen, wie bei Polyarteriitis nodosa gegeben, wahrscheinlich. Wir führten deshalb als weitere diagnostische Maßnahme eine native Angiographie der Bauch- und Beckengefäße durch. In dieser zeigte sich in den Ästen der A. mesenterica superior sowie geringer auch in der A. lienalis das typische perlschnurartige Bild der Polyarteriitis nodosa mit multiplen kurz- und mittelstreckigen Stenosen. Es wurde eine antiphlogistische und immunsuppress-

sive Therapie mit Methylprednisolon (1 mg/kg/d) und Cyclophosphamid nach dem CYCLOPS-Schema eingeleitet. Darunter sistierte das Fieber innerhalb von 3 Tagen und das CRP normalisierte sich innerhalb von 3 Wochen, sodass mit einer Reduktion der Glukokortikoiddosis auf zuletzt 16 mg Methylprednisolon pro Tag begonnen werden konnte.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Bei einer postinfektiös auftretenden Verschlechterung der Krankheitssymptome sollte an eine sekundäre Vaskulitis im Rahmen der Grundkrankheit gedacht werden. Dabei kann neben der Kleingefäßvaskulitis auch eine Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße auftreten, die histologisch oder wie in diesem Fall nur durch eine native Angiographie detektiert werden kann.

Ossäre Sarkoidose – unterschätzte Erkrankungsmanifestation oder seltener, klinisch irrelevanter Nebenbefund?

13

M. Brunner-Palka¹, A. Mayr², B. Zelger³, A. Psomiadi⁴, G. Weinlich⁵, J. Gruber⁶, G. Weiss⁶, C. Duftner⁶

¹Univ.-Klinik Innsbruck; ²Universitätsklinik für Radiologie, Innsbruck; ³Pathologielabor, Zams; ⁴Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, ⁵Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie und ⁶Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Innsbruck, Österreich

Fallbeschreibung Eine 51-jährige Patientin wurde aufgrund der neu aufgetretenen schuppigen erythematösen Plaques an den unteren Extremitäten dermatologisch vorstellig. In der Anamnese konnten neben den Hautveränderungen ein subjektiver Leistungsknick sowie eine zunehmende Augen- und Mundtrockenheit erhoben werden, Fieber wurde verneint. Die im März 2015 veranlasste Hautbiopsie ergab den Nachweis von charakteristischen epitheloidzelligen Granulomen, vereinbar mit einer kutanen Sarkoidose. Im Rahmen der weiterführenden Evaluierung im Mai 2015 zeigte sich in der Computertomographie des Thorax eine ausgeprägte hiläre und mediastinale Lymphadenopathie – entsprechend einer pulmonalen Sarkoidose Stadium I. Die Spirometrie ergab einen normalen altersentsprechenden Befund, in der Diffusionsmessung zeigte sich die Diffusionskapazität (DLCO) mittelgradig reduziert. Laborchemisch waren das Angiotensin-Converting Enzym (ACE) auf 225 U/l (Normwert bis 55 U/l), der soluble Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) auf > 20 ng/ml (Normwert bis 13,1 ng/ml) sowie Kalzium auf 2,53 mmol/l (Normwert bis 2,50 mmol/l) erhöht, das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) lagen hingegen im Normalbereich. Bei unauffälligen antinukleären (ANA) und anti-neutrophilen zyttoplasmatischen (ANCA) Antikörpern sowie einem negativen ELISpot für Tuberkulose gab es keine Hinweise auf das Vorliegen einer anderen granulomatösen Erkrankung. Es gab weder anamnestisch noch klinisch Hinweise auf eine kardiale oder neurologische Mitbeteiligung. Bei asymptomatischer Patientin präsentierte sich in der ophthalmologischen Untersuchung eine Uveitis anterior links sowie posterior beidseits mit V. a. Granulome. Aufgrund des Augenbefalls war eine systemische Therapie indiziert, sodass die Patientin Methylprednisolon in der Dosierung 1 mg/kg Körpergewicht erhielt. Zum Ausschluss eines Speicheldrüsenbefalls erfolgte im Juni 2015 bei anamnestisch angegebener Xerostomie eine Magnetresonanztomographie, die ein unauffälliges Speicheldrüsenparenchym zeigte. Als Zufallsbefund wurde jedoch ein diffuses Knochenmarködem mit Kontrastmittel-Enhancement im 1. Brustwirbelkörper (BWK 1), im linken Pediculus arcus vertebrae des BWK 2 sowie im Processus transversus des BWK 2, primär vereinbar mit einem ossären Befall der Sarkoidose, erhoben. Die vorbestehende Therapie mit Methylprednisolon wurde um Methotrexat mit der Zieldosis 20 mg/Woche erweitert. In der Verlaufskontrolle nach 8 Wochen im August 2015 wurde sowohl klinisch bei Befundbesserung hinsichtlich der Uveitis und des Hautbe-

falls als auch laborchemisch bei Normalisierung der ACE-, sIL-2R- sowie Kalzium-Serumspiegel ein zufriedenstellender Verlauf verzeichnet. Ob die eingeleitete Basistherapie auch zur Regredienz der erhobenen ossären Läsionen im BWK 1 und 2 führt, wird mittels einer Verlaufs-Magnetresonanztomographie 3 Monate nach Einleitung der Basistherapie im Oktober 2015 evaluiert.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Die Angaben zur Inzidenz der ossären Sarkoidose variieren in der Literatur zwischen 3 und 39 %, wobei meist die kurzen Knochen der Hände und der Füße betroffen sind [1, 2]. Eine vertebrale Beteiligung stellt hingegen eine Seltenheit dar. Wie auch am Beispiel unserer Patientin ersichtlich, wird eine ossäre Manifestation einer Sarkoidose oft als Zufallsbefund erhoben [2–5]. Bislang ist es jedoch ungeklärt, ob die ossäre Beteiligung mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert ist, man weiß allerdings, dass diese Erkrankungsmanifestation gehäuft in Kombination mit pulmonaler und kutaner Sarkoidose auftritt. Auch zum Verlauf unter medikamentöser Therapie liegen kaum Daten in der Literatur vor. Handelt es sich bei ossärer und insbesondere bei vertebraler Sarkoidose somit um eine unterschätzte Erkrankungsmanifestation oder um einen seltenen, klinisch irrelevanten Nebenbefund?

Literatur:

1. James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 321–34.
2. Shorr A, Murphy FT, Gilliland WR. Osseous disease in patients with pulmonary sarcoidosis and musculoskeletal symptoms. *Respir Med* 2000; 94: 228–32.
3. Sparks JA, McSparron JJ, Shah N. Osseous sarcoidosis: clinical characteristics, treatment, and outcomes-experience from a large, academic hospital. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 371–9.
4. Yachoui R, Parker BJ, Nguyen TT. Bone and bone marrow involvement in sarcoidosis. *Rheumatol Int* 2015 [Epub ahead of print].
5. Kuzyszyn H, Feinstein D, Kolasinski SL. Osseous sarcoidosis: a case series. *Rheumatol Int* 2015; 35: 925–33.

Rheumaknoten – oder doch Karzinommetastasen?

14

S. Gabor¹, M. Mustak-Blagus²

¹LKH Leoben-Eisenerz; ²SKA RZ Gröbming, Österreich

Ziel Diagnosefindung einer Thoraxwandexpansion bei Status post Mammakarzinom und rheumatoider Arthritis.

Methoden Case Report.

Ergebnisse Die primäre Vorstellung der Patientin erfolgte mit ausgehentener Expansion an der linken Thoraxwand und Verdacht auf Metastasen bei St. post N. mammae 2002. Die histologische Aufarbeitung ergab keinen Hinweis auf Malignität, sondern entzündliche Veränderungen. Aufgrund der Größe der Raumforderung erfolgten eine Thoraxwandresektion und eine plastische Deckung mittels Latissimus-Lappen. Einige Wochen danach erfolgte eine Wiederaufnahme mit neuerlichen tumorähnlichen Formationen, es erfolgte schlussendlich die Anlage eines VAC epidermis zur Neuentwicklung einer Epidermis im Bereich des Granulationsrasens. Die anamnestische Recherche ergab, dass bei der Patientin 2009 hochpositive Anti-CCP-Antikörper und Rheumafaktoren festgestellt wurden. Die Betreuung erfolgte über mehrere Jahre im niedergelassenen Bereich ohne Konsultation von Rheumatologen. Sie erhielt über lange Zeit 1000 mg Salazopyrin/Tag, 1/2 Tbl. Resochin und Apremidon 5 mg/Tag. Die Patientin wird jetzt an ein Rheumakompetenzzentrum angebunden und zur Rehabilitation nach mehrmaligen operativen Eingriffen aufgenommen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Bei Patienten mit hochpositiver Rheumaimmunologie muss differenzialdiagnostisch immer an eine Mitbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung gedacht werden, auch wenn die Arbeitshypothese, so wie in unserem Fall, die Metastasierung eines stattgehabten Mammakarzinoms ist.

Autorenindex (Erstautoren)

B			
Bartuschka A.	128	Gober L.	123
Bonelli M.	108	Goldhahn K.	124
Brunner J.	106, 110, 125	H	
Brunner-Palka M.	126, 130	Haidmayer A.	123
Byrne R.	124	Hayer A.	109
D		Hayer S.	109
Dejaco C.	122	Hemberger S.	110
Dougados M.	114	Herold M. 116, 117 (2×), 118, 119	
F		I	
Fessler J.	105, 106	Inzinger M.	129
Fischer A.	108	K	
G		Karonitsch T.	108
Gabor S.	130	Kartnig F.	125
Gärtner M.	112	Keystone E.	115
Genovese M. C.	115	Kielhauser S.	128
Ghazal O.	116	Kielhauser S. M.	128, 129
		Klotz W.	116
		Kremer J.	113
		Kulich W.	120
		L	
		Lackner A.	113 (2×)
		Leiss H.	105
		Löbsch S.	124
		M	
		Maly K.	105, 123
		Mickel M.	122
		Mosheimer-Feistritz B.	127
		O	
		Olmos Calvo I.	125
		P	
		Palotai T.	122
		Pieringer H.	120 (2×)
		Polster B.	118, 127
		Puchner A.	108, 129
		R	
		Rintelen B.	111 (3×)
		S	
		Saferding V.	106
		Sautner J.	126
		Staats K.	120
		Steinecker-Frohnwieser B.	107
		Studenic P.	112
		U	
		Ulbrich A.	110
		W	
		Wipfler-Freissmuth E.	127
		Woi R.	121

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)