

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Jahrestagung der ÖGR - 25. und 26.**

**November 2005, Wien. Abstracts.**

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskeletale Erkrankungen*

*2005; 12 (4), 116-138*

**Homepage:**

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

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# JAHRESTAGUNG DER ÖGR 25. UND 26. NOVEMBER 2005, WIEN ABSTRACTS\*

## DAS28 IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

I. Andel, J. Sautner, T. Nothnagl, B. Rintelen,  
B. F. Leeb

Lower Austrian Center for Rheumatology,  
2nd Dept. of Medicine, Humanisklinikum  
Lower Austria, Stockerau

**Background:** In contrast to RA a disease activity score for Psoriatic Arthritis (PsA) is lacking, despite the fact that several response criteria are applied in clinical trials.

**Objectives:** To compare cross-sectionally the DAS28- (Disease Activity Score including a 28 joint count) values in Rheumatoid Arthritis (RA) and Psoriatic Arthritis (PsA) patients in order to assess the possibility to apply the DAS28 to measure PsA activity.

**Methods:** DAS28 values were calculated in 85 consecutive out-patients with PsA, seen from September to December 2003, and in two RA patient cohorts. Both RA patient groups comprised also 85 patients. The first RA cohort (RA1) consists of age and gender matched patients, seen at the same time period, whereas into the second cohort (RA2) the first 85 RA out-patients were included. DAS28-values as well the single items of the score were compared using t-tests. Moreover, to evaluate item weighting and internal consistency of the score in different patient groups factor analysis was performed.

**Results:** PsA patients showed a mean DAS28 score of 3.2 ( $\pm$  1.31), in the matched RA patients (RA1) the mean DAS28 resulted to 3.21 ( $\pm$  1.45) and in the random RA patients (RA2) to 3.79 ( $\pm$  1.44). DAS28 values of PsA patients and the RA1-patients were not statistical significantly different, as were the single components of the score. A significant difference was found for the DAS28 values of PsA and RA2 patients ( $p = 0.0063$ ) and for their swollen joint count ( $p = 0.007$ ) as well as for patient's global assessment ( $p < 0.001$ ), but not for the ESR. Factor analysis, however, revealed that the DAS28 constitutes a bi-dimensional instrument in PsA patients in contrast to both RA cohorts, where the DAS28 appeared to be mono-dimensional.

**Conclusion:** The DAS28 proved to be bi-dimensional in PsA in contrast to RA. Thus

\* Reihung alphabetisch nach Erstautor

it cannot be applied one to one for disease activity assessment in PsA patients. A formal validation procedure seems necessary to establish disease activity categories and a definition of improvement or deterioration.

## DAUERHAFTE REDUKTION DER PROTEINURIE NACH TNF-BLOCKER- THERAPIE VON PATIENTINNEN MIT SLE-NIERENBETEILIGUNG

M. Aringer<sup>1</sup>, W. B. Graninger<sup>1,2</sup>, G. Steiner<sup>1</sup>,  
J. S. Smolen<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz; <sup>3</sup>Medizinische Abteilung, Krankenhaus Lainz der Stadt Wien

**Einleitung:** TNF ist bei SLE-Patienten aktivitätskorreliert erhöht. TNF-Blockade bei SLE-Patienten war umstritten, weil unter der TNF-Blockertherapie anderer Erkrankungen Antikörper gegen doppelsträngige DNS (dsDNS) auftreten. Unsere offene Studie mit dem Anti-TNF-Antikörper Infliximab zeigte eine deutliche Abnahme der Proteinurie bei den ersten vier Patientinnen mit Lupus-Nephritis [1]. Tatsächlich stiegen die Anti-dsDNS-Antikörper meist an, lösten aber keinen Schub aus.

**Methoden:** SLE-Patientinnen erhielten 4 x 300 mg Infliximab (0, 2, 6 und 10 Wochen), Azathioprin wurde weitergeführt. Die ersten vier Patientinnen mit SLE-Nephritis wurden nun mehr als zwei Jahre nachbeobachtet.

**Resultate:** Unter Infliximab fiel die Proteinurie rasch von 4,1  $\pm$  2,4 g/24 h (mean  $\pm$  SD) auf 0,9  $\pm$  0,4 g/24 h ab und blieb ein Jahr konstant (0,7  $\pm$  0,3 g/24 h). Eine Patientin erlitt nach Absetzen der Azathioprin-Therapie wegen hämatologischer Nebenwirkungen einen nephritischen Schub. Die Proteinurie war von 5,7 g/24 h auf 1,7 g/24 h zurückgegangen, betrug nach einem Jahr 1,1 g/24 h, stieg aber nach 76 Wochen an und erreichte nach 84 Wochen 6,6 g/24 h bei gleichzeitigem Anti-dsDNS-Antikörper-Anstieg auf 145,6 IU/ml. Wir gehen daher nicht von einem Zusammenhang mit der eineinhalb Jahre zurückliegenden Therapie aus. Die drei anderen Patientinnen blieben bis jetzt in renaler Remission (0,16 g/24 h, 0,77 g/24 h, 0,17 g/24 h 88, 94, und 135

Wochen nach Studienbeginn). Zu diesem Zeitpunkt waren die Antikörper gegen dsDNS etwa auf dem Ausgangswert (30,5 vs 28,3 IU/ml, 50,7 vs 57,5 IU/ml und 5,1 vs 0,0 IU/ml).

**Schlussfolgerung:** Die Langzeit-Ergebnisse unserer offenen Studie sprechen für anhaltende Effekte einer Induktionstherapie mit Infliximab auf die Lupus-Nephritis. Der beobachtete Autoantikörper-Anstieg war unter fortgesetzter Basistherapie mit Azathioprin vorübergehend.

### Literatur:

1. Arthritis Rheum 2004; 50: 3161-9.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF T-CELL ACTIVATION AND CLINICAL DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES (SLE) PATIENTS

M. Bonelli, S. Herman, J. S. Smolen,  
C. Scheinecker

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

**Introduction:** T-cells from SLE patients have a decreased proliferative capacity but at the same time display phenotypic signs of activation. Little, however, is known whether altered expression patterns of activation-associated marker molecules on T-cells correlate with clinical disease activity scores and thus might be qualified tools to monitor fluctuation in disease activity or to detect activated auto-reactive T-cells.

**Methods:** Here we performed comparative analysis of the expression of surface markers that are associated with early (CD69, CD25) or later (CD71, HLA-DR, CD45RO, CD62L, CD95) stages of T-cell activation on peripheral blood CD4+ T-cells from SLE patients with the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), the SLE disease activity index (SLEDAI) and SLE index score (SIS).

**Results:** Phenotypic analysis revealed significantly increased proportions of CD4+CD69+ and CD4+CD25+ T-cells in SLE patients ( $n = 30$ ) as compared to healthy controls (HC;  $n = 8$ ). Interestingly, proportions of CD4+CD69+ T-cells inversely correlated with proportions of CD4+CD25+ T-cells. In addition, although not significantly, increased proportions of CD4+CD71+, CD4+HLA-DR+, CD4+CD45RO+ and

CD4+CD95+ but decreased proportions of CD4+CD62L+ were observed in SLE patients as compared to HC. No significant correlation was observed for CD69 expression with any of the three clinical disease activity scores whereas a weak but significant correlation was observed for CD25 expression with the ECLAM score. The ECLAM score also correlated with the expression of CD71 and HLA-DR whereas the SLEDAI score inversely correlated with the expression of CD62L. No correlation was observed for the SIS score. Besides the expression of T-cell activation markers, all three scores correlated with the blood sedimentation rate, ECLAM and SIS score with levels of double-stranded DNA, whereas SLEDAI and SIS inversely correlated with complement factor C4 levels.

**Conclusion:** Our data demonstrate an activated phenotype of CD4+ T-cells in SLE patients as compared to HC. In addition, clinical disease activity scores seem to reflect later, rather than acute, stages of T-cell activation. The assessment of T-cell activation markers therefore might help to monitor flares of disease activity in SLE patients.

## UNTERSCHIEDE IM AKTIVIERUNGS- VERHALTEN VON T-ZELLEN BEI PATIENTEN MIT SYSTEMISCHEM LUPUS ERYTHEMATODES (SLE)

M. Bonelli, S. Herman, J. S. Smolen,  
C. Scheinecker

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

**Einleitung:** T-Zellen von SLE-Patienten sind charakterisiert durch eine vermehrte Autoaktivität gegenüber körpereigenen Strukturen im Vergleich zu gesunden Kontrollpopulationen. Bisher wurde bereits gezeigt, daß T-Zellen von SLE-Patienten einen höheren phänotypischen Aktivierungsgrad aufweisen. Inwieweit diese Reaktivität gekoppelt ist mit primären Unterschieden im Aktivierungsverhalten von T-Zellen, ist bisher jedoch noch nicht restlos geklärt.

**Methoden:** Ziel dieser Experimente war es daher, die Regulation von Aktivierungsassozierten Oberflächenmolekülen auf isolierten CD4+-T-Zellen nach Stimulation mit Phytohämagglutinin (PHA) in SLE-Patienten mit gesunden Kontrollen in einer Zeitkinetik zu vergleichen. CD4+-T-Zellen

von SLE-Patienten wiesen anhand der Bestimmung der Expression von CD25, CD69, CD71, HLA-DR, CD45RO, CD62L und CD95 mittels Durchflußzytometrie (FACS) einen gering erhöhten phänotypischen Aktivierungsgrad auf.

**Resultate:** Nach Aktivierung mit PHA konnte in SLE-Patienten ein schnellerer Anstieg von CD25, CD69, CD95 und CD45RO bzw. ein schnellerer Abfall von CD62L festgestellt werden. Zusätzlich wurden Maximalexpressionen von CD25, CD69 und CD95 in SLE-Patienten früher erreicht bzw. ein Abfall von CD25, CD69 und CD95 in SLE-Patienten zu früheren Zeitpunkten beobachtet, während in gesunden Kontrollen noch weitere Anstiege verzeichnet werden konnten.

**Zusammenfassend** kann daher von einem erhöhten Aktivierungsstatus von T-Zellen in SLE-Patienten ausgegangen werden. Weiters scheinen CD4+-T-Zellen in SLE-Patienten eine erhöhte Sensitivität gegenüber einem generellen Aktivierungsstimulus zu besitzen, sich in ihrem Aktivierungsverhalten gegenüber gesunden Kontrollen jedoch vorzeitig zu erschöpfen. Diese Eigenschaften können eine Rolle im Zustandekommen der T-Zell-Autoaktivität in SLE-Patienten spielen und zur undulierenden Krankheitsaktivität in SLE-Patienten beitragen bzw. damit assoziiert sein.

## CD4+CD25+ REGULATORY T-CELLS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENTS DISPLAY PHENOTYPIC AND FUNCTIONAL DEFICIENCIES

M. Bonelli, S. Winkler\*, J. S. Smolen,  
C. Scheinecker

Department of Rheumatology, Internal  
Medicine III, and \*Department of Infectious  
Diseases, Internal Medicine I, Medical  
University of Vienna

**Introduction:** CD4+CD25+ regulatory T-cells (Treg) that specialize in the suppression of immune responses might be critically involved in the pathogenesis of autoimmune diseases. As for SLE, however, data concerning Treg are limited so far. We therefore performed quantitative and qualitative analysis of naturally occurring CD4+CD25+ Treg from SLE patients as compared to healthy controls (HC).

**Methods:** The phenotype of peripheral blood CD4+CD25+ Treg was determined using flow cytometry in SLE patients and HC. CD4+CD25+ Treg were isolated from SLE patients and HC and their functional capacity was analyzed in suppression assays. Phenotypic and functional data were correlated with clinical data.

**Results:** Increased proportions of CD4+CD25+ Treg were observed in SLE patients ( $13 \pm 0.5\%$ ) as compared to HC ( $11 \pm 0.3\%$ ), as well as activated CD4+CD69+ cells (SLE:  $3 \pm 0.9\%$ , HC:  $0.4 \pm 0.2\%$ ), among CD4+ T-cells. Proportions of CD4+CD25+ T-cells were negatively correlated with proportions of CD4+CD69+ T-cells. Isolated CD4+CD25+CD69-Foxp3+Treg, however, displayed a significantly reduced capacity to suppress the proliferation of effector T cells in SLE patients ( $43 \pm 5\%$  inhibition) as compared to HC ( $69 \pm 3\%$  inhibition). In addition, Foxp3 mRNA levels were decreased in SLE patients as compared to HC. No correlation was observed for the suppressive capacity of Treg with clinical disease activity scores, levels of anti-double stranded DNA antibodies, titers of anti-nuclear antibodies and the daily cortisone dose.

**Conclusion:** Our data suggest that the compromised functional capacity of Treg might contribute to disease pathogenesis and/or progression in SLE.

## CATHEPSIN K SIGNIFICANTLY CORRELATES WITH RHEUMATOID FACTOR SERUM LEVELS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

K. Brickmann, B. Yazdani-Biuki,  
R. Brezinschek, J. Gretler, W. B. Graninger,  
H. P. Brezinschek

Division of Rheumatic Diseases, Medical  
University Graz

**Purpose:** Cathepsin K is a protease that plays a pivotal role in the degradation of the bone and cartilage collagen matrix in inflammatory joints. The highest values can be found in osteoclasts, synovial fibroblasts and giant cell macrophages at sites of high inflammatory activity in joints of patients with rheumatoid arthritis (RA). Recently it has been shown, that in these patients cathepsin K serum levels significantly correlate with radiologic joint damage. Therefore,

cathepsin K is proposed to be a quite sensitive marker for destruction of the articular cartilage and subchondral bone. This study was performed to evaluate whether cathepsin K levels in sera of patients with rheumatoid arthritis correlate with rheumatoid factors (RF) that also have been associated with progressive joint damage. In addition, sera of patients with psoriatic arthritis (PsA), another chronic inflammatory rheumatic disease that often shows erosive courses have been analyzed.

**Methods:** Fourty RA-patients fulfilling the ACR criteria for RA (6 male, 34 female, mean age 58 years, mean disease duration 9 years, mean DAS28:  $3.6 \pm 1.5$ ) and 37 patients with PsA (26 male, 11 female, mean age 54 years, mean disease duration 9 years, mean DAS28:  $2.8 \pm 1.3$ ) diagnosed according to the criteria proposed by Bennet were included in the study. Laboratory examinations including ESR, CRP, RF-IgM, cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and anti-cyclic citrullinated peptide (aCCP) were performed. Hand and feet radiographs were analysed. Cathepsin K levels in serum were measured using an enzyme immunoassay developed (Biomedica Austria, Vienna, Austria) Rheumatoid factor-isotypes were measured by ELISA (Autostat II RF-IgG, IgA and IgM; Hycor Biomedical, Kassel, Germany).

**Results:** Mean serum levels  $\pm$  SE of cathepsin K were significantly higher in RA compared to PsA patients ( $85.4 \pm 19.2$  pmol/L vs.  $5.0 \pm 0.7$  pmol/L,  $p < 0.0002$ ; respectively). Furthermore, there was a significant correlation between the serum levels of RF-IgM and cathepsin K in RA ( $r = 0.729$ ,  $p = 0.0001$ ) as well as in PsA ( $r = 0.667$ ,  $p = 0.001$ ). In addition, cathepsin levels in RA patients correlated with RF-IgA ( $r = 0.524$ ,  $p = 0.01$ ) but not with RF-IgG ( $r = 0.324$ , n.s.). However, no significant correlation was found with the radiographic damage in RA or PsA ( $r = 0.144$  or  $0.303$ , respectively), the disease activity, or additional serum parameters like aCCP or COMP.

**Conclusion:** Our study suggests, that in rheumatic diseases the production of RF and cathepsin K might be linked. Whether they are connected directly or indirectly has to be delineated. Since both, activated synovial fibroblasts and B-cells can produce cytokines that stimulated each other, e.g. TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , or IL-6, respectively, this would argue for the former.

## EFFECT OF SELECTION ON THE READING FRAME OF VARIABLE HEAVY CHAIN DIVERSITY SEGMENTS IN RA AND SLE

K. S. Brickmann<sup>1</sup>, B. J. Yazdani-Biuki<sup>1</sup>, R. I. Brezinschek<sup>2</sup>, A. Mulabecirovic<sup>1</sup>, W. B. Graninger<sup>1</sup>, Th. Dorner<sup>3</sup>, H.-P. Brezinschek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatic Diseases, <sup>2</sup>Division of Hematology / Medical University Graz; <sup>3</sup>Rheumatology, University Hospital Charité, Berlin, Germany

**Objectives:** We examined the CDR3 composition in individually sorted peripheral blood naive B-cells and memory B-cells obtained from patients with SLE or RA.

**Methods:** Peripheral blood B-lymphocytes from 2 SLE patients and 1 RA patient were individually sorted as naive or memory population according to their surface expression of CD27, IgM and IgD. Amplified VH gene segments were directly sequenced and analyzed using the V BASE Sequence Directory and GeneWorks software (Intelligenics, Inc.) to identify the respective diversity (D) segment.

**Results:** No significant differences between the number of detectable D segments in the various B-cell subsets were found in SLE or RA. In SLE-patients, the majority of naive B-cells are using D segments encoding hydrophobic amino-acids (aa; 6/9). In contrast, naive B-cells from an RA patient had significantly increased numbers of D segments utilizing hydrophilic aa (17/29 vs. 8/29,  $p \leq 0.02$ ). In RA, no significant change in the number of D segments encoding hydrophilic or hydrophobic aa was found in the memory compared to the naive B-cell population. In SLE, there was a significant increase in D segments encoding hydrophilic aa in the memory B-cell subsets compared to the naive B-cell population (5/7 vs. 1/9, respectively;  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Our data suggest that in SLE but not in RA the majority of B-cells generated in the bone marrow utilize D segments encoding hydrophobic aa either because of selection or recombinational bias. Because of the negative selection of these B-cells in the periphery this would indicate that an increased number of apoptotic cells is present in SLE.

## THE END OF A STORY: ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE (ANTI-CCP) ANTIBODIES IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

J. Brunner

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

**Background:** Antibodies against cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) are considered to be specific for rheumatoid arthritis (RA).

**Objective:** To assess the clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

**Methods:** 151 serum samples of 38 patients with JIA (13 male and 25 female) aged 1.92–17.25 years (median 12.96 years, mean 11.0). Two patients had psoriatic arthritis, 8 presented with reactive arthritis, 29 patients with other autoimmunopathies (uveitis, Crohn's disease, systemic lupus erythematosus) and 63 patients with other underlying diseases were taken at different time points in their disease course. Beneath 21 samples were taken from patients with non-inflammatory cardiac diseases undergoing interventional cardiac therapy. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; Euroimmun, Lübeck, Germany) was used for the detection and quantification of anti-CCP antibodies in patients with JIA.

**Results:** Overall, anti-CCP were found in 6 patients including polyarthritis, oligoarthritis and enthesitis-related arthritis. The autoimmunopathies presented anti-CCP in 4 samples. Disease duration, medication, and anti-nuclear antibody positivity did not differ significantly between anti-CCP positive and negative patients.

**Conclusion:** Anti-CCP antibodies can be detected in the sera of some patients with JIA and other autoimmunopathies, but are less frequently present than in adults with RA.

## CLONOTYPIC ARCHETYPE OF THE T-CELL REPERTOIRE IN PERIPHERAL BLOOD AND SYNOVIAL FLUID IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS?

J. Brunner<sup>1</sup>, M. Herrmann<sup>1</sup>, M. Metzler<sup>2</sup>, U. Gaipf<sup>1</sup>, J.-P. Haas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Immunologie, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>2</sup>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; <sup>3</sup>Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Deutschland

**Introduction:** Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is characterized by chronic inflammation, synovial cell proliferation and progressive joint damage. T-cells play an important role in pathogenesis. Previous studies have demonstrated discrepant results regarding the significance of T-cell clonality.

**Objective:** To look for evidence of T lymphocyte expansions in the blood and synovial fluid (SF) of patients with JIA.

**Methods:** The T-cell repertoire was analysed on basis of the  $\beta$ -chain variability of the T-cell receptor (TCR). Paired samples of peripheral blood and synovial fluid from 11 patients with JIA were studied by multicolor flow cytometry using a panel of TCRV $\beta$  and CD4 or CD8 specific monoclonal antibodies. All patients fulfilled the Durban criteria of the ILAR and had active disease as defined by tender and swollen joints.

**Results:** Patients demonstrated a significant predominance of T-cells (CD4+) bearing TCRs of the V $\beta$  1, 2, 5.1, 13.6 and 17 in the peripheral blood and of the V $\beta$  5.3, 12 and 16 in the synovial fluid. In CD8+ cells the TCR expresses V $\beta$  8, 11, again 13.1, 17 and 23 in the peripheral blood whereas again V $\beta$  5.3 and 12 and 13.2 are more expressed in the intraarticular cells. The CD4/CD8 ratio in the knee is in normal range (0.91–3.61). Double positive T-cells present significantly V $\beta$  5.2, 5.3 and 13.1 in peripheral blood mononuclear cells and V $\beta$  1, 2, 3, 4, 5.1, 12, 13.6 and 21.3 expansions were most commonly found in the synovial fluid.

**Conclusion:** Expression of beta chain variable seems to be polyclonal in patients with JIA. Some v beta families seem to be specific.

## JUVENILE SARKOIDOSE BEI EINEM 12 JAHRE ALTEN TÜRKISCHEN MÄDCHEN

J. Brunner<sup>1</sup>, F. Prüfer<sup>1</sup>, T. Karall<sup>1</sup>, Th. Müller<sup>1</sup>, I. Gassner<sup>1</sup>, M. Sailer-Höck<sup>1</sup>, C. Sergi<sup>2</sup>, L. B. Zimmerhackl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, <sup>2</sup>Institut für Pathologie, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung:** Die Sarkoidose ist eine chronisch granulomatöse Entzündung mit einer Inzidenz von 20 bis 40 / 100.000 im Erwachsenenalter. Bei Jugendlichen ist sie eine untypische Systemerkrankung und manifestiert sich im Jugendalter mit einer Lungen- und Lymphknotenbeteiligung. Im Kleinkindalter ist sie eine Rarität. In der Literatur gibt es nur wenige Falldokumentationen. Die Ätiologie ist unklar, eine Prognose nicht mit Sicherheit zu geben. Kortikosteroide sind das therapeutische Mittel der Wahl bei Lungenbeteiligung.

**Kasuistik:** Anamnestisch bestanden seit 3 Wochen paraumbilikale, in den Rücken ausstrahlende Schmerzen. An den Unterschenkeln und den Füßen waren rötliche Flecken aufgetreten. Der Appetit war leicht reduziert. Im Status fand sich ein leicht reduzierter Allgemeinzustand, sowie multiple Erythematodes nodosa an beiden Unterschenkeln und eine zervikale Lymphadenitis. Laborchemisch auffällig waren die Erhöhung von Angiotensin Converting Enzyme (ACE), C-reaktivem Protein (CRP) und der Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG). Die bildgebende Diagnostik (Sonographie, Röntgen-Thorax und CT) zeigte eine bimedastinale, subkarinale und bilaterale Lymphadenopathie, kombiniert mit einer retikulären, peribronchovaskulär und interstitiellen Lungenverschattung ohne Fibrose. Die Patientin zeigte zusätzlich eine intestinale Beteiligung, für die Erkrankung im Jugendalter äußerst selten. Die histologische Beurteilung eines zervikalen Lymphknotens erhärtete die Verdachtsdiagnose einer Sarkoidose. Es wurde mit einer kombinierten medikamentösen Therapie mit Prednisolon (2 mg/kg Körpergewicht/d) und Methotrexat (10 mg/m<sup>2</sup> KÖF/1 xWoche) begonnen. Bereits nach wenigen Tagen konnte ein Rückgang der Entzündungsparameter gesehen werden, die Patientin zeigte eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes.

**Zusammenfassung:** Bei einer 12jährigen türkischen Patientin wurde die Diagnose einer Sarkoidose Stadium II gestellt. Obwohl die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

eine Seltenheit darstellt, ist sie in die differenzialdiagnostischen Überlegungen bei reduziertem Allgemeinzustand und Erythema nodosum, sowie ausgeprägten Entzündungszeichen mit einzubeziehen.

## BETWEEN ADAPTIVE AND INNATE IMMUNITY: TLR4-MEDIATED PERFORIN PRODUCTION BY CD28-T-HELPER CELLS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

C. Dejaco, B. Raffener, C. Duftner, W. Kullich\*, C. Goldberger, M. Schirmer

Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, \*Ludwig Boltzmann-Institut, Saalfelden

**Background:** Pattern recognition receptors (PRRs) are a family of receptors of the innate immune system binding to conserved pathogen-associated molecular patterns. The most important PRRs are the Toll-like receptors (TLRs) and CD14, which allow monocytes, neutrophils, dendritic cells, natural killer cells and B-cells to recognize bacterial components, viruses, fungi and host material such as heat-shock proteins. In ankylosing spondylitis (AS), as in other immune-mediated diseases, an unusual pro-inflammatory and cytotoxic T-cell subgroup has been described, which lacks the co-stimulatory molecule CD28 and therefore needs alternative pathways for activation [1, 2]. This study was conducted to assess the expression of PRRs on the surface of CD4+ and CD8+ T-cell subsets and to evaluate their role as a possible alternative activation pathway of CD4+CD28-T-cells.

**Methods:** A total of 90 consecutive patients with spondyloarthritis, 72 patients with rheumatoid arthritis and 64 age-matched healthy controls were enrolled into the study. Three colour FACS analyses for CD4, CD8, CD28, TLR2 and TLR4 and intracellular staining for perforin were performed with fresh peripheral blood mononuclear cells. RT-PCR was performed for examination of messenger RNA (mRNA) of TLRs in MACS purified and monocyte-depleted CD4+CD28- and CD4+CD28+ T-cells. An ELISA kit was used to detect levels of soluble CD14 in sera of AS patients according to the manufacturer's instructions. TLR4 and TLR2 expression of T-cells was studied before and after treatment with anti-TNF-alpha blockade in 9 AS patients.

**Results:** This study shows that CD4+CD28-T-cells express TLR mRNA as well as TLRs on their surface recognizing bacterial lipopolysaccharides (LPS) in patients with AS, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. TLR4 (23.1 ± 21.9%), and to a smaller extent TLR2 (4.1 ± 5.8%) were expressed on CD4+CD28-, but negligible on CD28+ or CD8+ T-cells (p < 0.01). Upon stimulation with LPS fresh CD4+CD28-, but not the CD28+ T-cells produced perforin in the presence of autologous serum or recombinant CD14. Perforin production was inhibited by addition of blocking antibodies specifically directed against CD14 or TLR4. AS patients' sera showed higher levels of soluble CD14 than healthy controls (1653.6 ± 463 pg/ml versus 1170 ± 259 pg/ml; p = 0.008), and CD14 was detectable on surface of CD4+CD28- T-cells. Both TLR4 and TLR2 were up-regulated by TNF-alpha on CD4+CD28-, but not on CD28+ T-cells in vitro, and down-regulated upon TNF-alpha blocking treatment in vivo.

**Conclusion:** The discovery of PRRs on the cytotoxic subset of CD4+ T-cells represents a new patho-physiological link between the innate and the adaptive immune system. In vitro activation of CD4+CD28- T-cells by LPS is mediated by TLR4 and depends on CD14.

**Literature:**

1. Schirmer M et al. Arthr Res Ther 2000.
2. Duftner C et al. Arthr Res Ther 2003.

This work has been published in Arthritis Research & Therapy 2005.

## HIGH POSITIVE PREDICTIVE VALUE OF SPECIFIC ANTIBODIES CROSSREACTING WITH A 28 kDa DROSOPHILA ANTIGEN FOR DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

C. Duftner<sup>1</sup>, C. Dejaco<sup>1</sup>, A. Klauser<sup>2</sup>, A. Falkenbach<sup>3</sup>, H. J. Lakomek<sup>4</sup>, M. Schirmer<sup>1</sup>

From the Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Radiology, Innsbruck Medical University, <sup>3</sup>Rehabilitationszentrum-Sonderkrankenanstalt d. Pensionsversicherungsanstalt Bad Ischl, <sup>4</sup>Clinic of Rheumatology and Physical Medicine, Minden, Germany

**Background:** The prevalence of ankylosing spondylitis (AS) is more than 1% in the general population, but many of those affected are still not diagnosed with the disease. In

some AS patients it still takes years from onset of symptoms until diagnosis of AS, and this diagnostic delay is even more pronounced in HLA-B27 negative AS patients. Except for HLA-B27 there exists no generally available laboratory test for AS so far. Taken together, diagnosis of AS is a challenge for the clinical practice, and a specific laboratory test could be helpful to shorten the time until diagnosis of AS.

**Objectives:** To evaluate the diagnostic value of antibodies specifically binding to a recombinant 28 kDa antigen for the diagnosis of AS.

**Methods:** Blinded sera were tested for antibodies binding to the procaryotically expressed 28 kDa protein using the ELISA technique (Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Germany). The purified 28 kDa protein is produced by a specific clone from an embryonic D. hydei Xgt11 c-DNA library and is bound by human antibodies cross-reacting with both a 36 kDa protein of chromosomes from Drosophila melanogaster and a 69 kDa HeLa S3 protein potentially involved in signal transduction pathways.

**Results:** Serum concentrations of antibodies cross-reacting with this specific antigen were increased in 371 patients with AS compared to 37 healthy controls (39.5 U/ml vs. 22.6 U/ml; P = 0.004). The positive predictive values of this ELISA test for AS were between 95.1% [95% confidence intervals 90.6–97.9%] for a cut-off level of 50 U/ml and 97.4% [92.7–99.5%] for a cut-off level of 75 U/ml and the sensitivities were between 42.1% [37.0–47.3%] for a cut-off level of 50 U/ml and 30.7% [26.1–35.7%] for a cut-off level of 75 U/ml.

**Conclusions:** Serum ELISA tests for antibodies cross-reacting with the 28 kDa antigen show a high positive predictive value for AS of more than 95%.

**Acknowledgements:** We thank Dr. Höpfl and Dr. Schach from Pharmacia Diagnostics, Freiburg for the Western blots and blinded performance of the ELISAs.

This work has been published in Rheumatology (Oxford) 2005; Sep 13 [Epub ahead of print].

## DIACEREIN BEI OSTEOARTHRITIS – RESULTATE EINER ÖSTERREICHISCHEN POSTMARKETING-ANWENDUNGS-BEOBACHTUNG

C. Fassl, E. Hartl, B. Rintelen, K. Neumann\*, B. F. Leeb

NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-klinikum NÖ, Stockerau, Stockerau, \*E. I. S. GmbH, Executive Information Service, Wien

**Zielsetzung:** Diacerein (DIA) wird der Gruppe der „symptomatic slow acting drug in osteoarthritis“ (SYSADOA) zugerechnet. In der Literatur gibt es zahlreiche Evidenz für seine Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Osteoarthritis (OA). Es war das Ziel dieser Feldstudie, Informationen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit von DIA unter Praxisbedingungen zu erhalten.

**Methoden:** Die Untersuchung war als prospektive, offene, longitudinale Patientenbeobachtung über 6 Monate mit monatlichen Kontrollvisiten ausgelegt. Primäre Beurteilungskriterien waren Ruhe- und Bewegungsschmerz, gemessen mittels 100-mm Visual analogue Scale (VAS) sowie globale Beurteilung von Lebensqualität durch Patient und Arzt mittels Likert-Skala. Die Verträglichkeit wurde anhand der Häufigkeit des Auftretens und der Natur von unerwünschten Wirkungen beurteilt. Es erfolgte eine exploratorische statistische Auswertung basierend auf dem Intention-to-treat-Prinzip. Intraindividuelle Vergleiche basieren auf dem non-parametric sign test mit zweiseitigem 5% Signifikanz-Niveau.

**Resultate:** 310 Patienten mit OA verschiedener Lokalisationen wurden in die Untersuchung eingeschlossen (62a im Mittel, 60% weiblich). Durchgeführt wurde die Untersuchung in Österreich von Juli 2004 bis Juli 2005 in 56 Ordinationen. 76% der Patienten waren vorbehandelt mit einer medianen Dauer dieser Vorbehandlung von 1,3 Jahren. Insgesamt hatten 67% der Patienten OA der Kniegelenke, 29% der Hüftgelenke, 25% der Hand- und Fingergelenke und bei 15% bestand eine OA anderer Lokalisation. Komplette Daten konnten für 60% der Patienten innerhalb der 6 Monate Beobachtungsfrist ermittelt werden. VAS Pain in Ruhe und Bewegung, sowie Lebensqualität, beurteilt durch Patient und Arzt, zeigten eine signifikante Verbesserung (p < 0.001) im Vergleich zur baselinen Untersuchung ab Monat 1. Gastrointestinale Störungen waren

die häufigsten unerwünschten Wirkungen, sie waren generell mild bis mäßig stark ausgeprägt, bzw. transient und führten gelegentlich zur vorzeitigen Beendigung der Diacerein-Therapie.

**Konklusion:** Klinische Studien weisen einen hohen Grad an interner Validität auf, Probleme der Interpretation ergeben sich häufig hinsichtlich der Repräsentativität des untersuchten Patientengutes. Daher sind Praxisdaten für Therapieentscheidungen ebenfalls relevant. Daß für nur 60 % der Patienten komplette Daten ermittelt werden konnten, könnte mit dem Umstand in Zusammenhang stehen, daß Diacerein nicht von der Sozialversicherung kostenmäßig gedeckt wird. Die Resultate dieser Beobachtung zeigen signifikante symptomatische Effektivität und gute Verträglichkeit von Diacerein und damit eine günstige Benefit/Risk-Ratio. In Summe entsprechen die Resultate der verfügbaren internationalen Literatur über Diacerein.

Diese Untersuchung wurde von TRB-Chemica finanziell unterstützt.

## FRÜH-SPONDYLARTHROSIS-AMBULANZ — EINE METHODE ZUR FRÜHERKENNUNG EINER SPONDYLARTHROPATHIE?

H. Gießauf, J. Hermann, W. B. Graninger

Klinische Abteilung für Rheumatologie,  
Medizinische Universitätsklinik,  
Medizinische Universität Graz

**Einleitung:** Die Verzögerung in der Diagnosestellung einer ankylosierenden Spondylitis (AS) beträgt durchschnittlich 8–9 Jahre [1]. Bei chronisch progressivem Krankheitsverlauf könnten durch eine frühe immunmodulatorische Therapie irreversible funktionelle und morphologische Defizite verhindert werden. Ziel unserer Untersuchung war die möglichst effektive Rekrutierung von Patienten aus der Allgemeinbevölkerung mit Verdacht auf eine Spondylarthropathie (SpA) an ein tertiäres Zentrum zur weiteren diagnostischen Abklärung.

**Methoden:** Praktische Ärzte in der Steiermark und in Kärnten wurden mittels eines Folders über die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes aufgeklärt und über die Notwendigkeit einer raschen Diagnostik einer SpA informiert. Nach einem telephonischen Vorscreening wurden alle Patienten jünger als 45 Jahre im tertiären Zentrum untersucht.

**Resultate:** In einem Zeitraum von April bis September 2005 wurden von 153 telephonisch empfohlenen Personen 77 an unsere Ambulanz zugewiesen. Davon konnten 69 Patienten ausgewertet werden (42 Frauen, 27 Männer, mittleres Alter 35 Jahre). Bei 24 von 69 Patienten (35 %; 12 Frauen, 12 Männer; Durchschnittsalter  $32 \pm 7$  (mean  $\pm$  SD) Jahre) konnte eine SpA (ankylosierende Spondylitis: 18; undifferenzierte SpA: 3, SpA psoriatica: 2, enteropathische SpA: 1) diagnostiziert werden. Die Sensitivität unseres diagnostischen Vorgehens – der Aufklärung der Praktischen Ärzte über die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes und das telephonische Screening – betrug somit 63 % und die Spezifität 66 %. Die Dauer der Beschwerden bis zur Vorstellung in unserer Ambulanz betrug  $4,8 \pm 4,2$  (median 3,5) Jahre. Bei 45 (65 %) der Patienten konnte die Verdachtsdiagnose einer SpA nicht erhärtet werden, obwohl 34 (75 %) davon die Kriterien für einen entzündlichen Rückenschmerz erfüllten. Bei 11 von den 45 Patienten mit nicht-entzündlichem Rückenschmerz bestand ein Diskusprolaps, bei 16 Patienten eine Diskusprotrusion, bei 11 Patienten eine Chondrose oder Osteochondrose und bei 7 Patienten eine Spondylose oder Spondylarthrose als Ursache für den chronischen Rückenschmerz.

**Schlussfolgerung:** Die Anwendung der Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes bei Patienten unter 45 Jahren als Screeningmethode scheint ausreichend sensitiv für das Vorliegen einer SpA zu sein. Die Einrichtung einer Ambulanz für den entzündlichen Rückenschmerz verkürzte die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung einer SpA um die Hälfte.

### Literatur:

1. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61–6.

## FUNKTIONELLE BEEINTRÄCHTIGUNG VON PATIENTEN MIT FRÜHFORMEN VON SPONDYLARTHROPATHIEN ODER DISKOPATHIEN

H. Gießauf, J. Hermann, W. B. Graninger

Klinische Abteilung für Rheumatologie,  
Medizinische Universitätsklinik,  
Medizinische Universität Graz

**Hintergrund:** Spondylarthropathien (SpAs) sind auch im ersten Dezennium der Erkrankung mit einer hohen Rate an Funktionseinschränkung mit nachfolgender Invalidität assoziiert [1].

**Ziel der Untersuchung:** Evaluation der funktionellen Defizite von Patienten mit SpAs bei Diagnosestellung im Vergleich zu Patienten mit Diskopathien.

**Methoden:** Praktische Ärzte in der Steiermark wurden in einem Folder über die Möglichkeit der Abklärung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen an der Klinischen Abteilung für Rheumatologie der Medizinischen Universität Graz informiert. Die zugewiesenen Patienten wurden klinisch untersucht, der Bewegungsumfang anhand des modifizierten Schober-Index und der lumbalen Seitwärtsneigung bestimmt und die Funktionseinschränkung mittels der Fragebögen BASFI, den für die SpA modifizierten HAQ (S-HAQ) und mittels HAQ erhoben. Zudem wurden laborchemische Entzündungsparameter bestimmt.

**Resultate:** In einem Zeitraum von April bis September 2005 wurden 77 Patienten in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Rheumatologie vorstellig. Bei 24 Patienten (12 Frauen, 12 Männer; Alter  $32 \pm 7$  (mean  $\pm$  SD) Jahre) lag eine SpA vor und bei 27 Patienten (16 Frauen, 11 Männer, Alter  $37 \pm 5$  Jahre) bestand ein Diskusprolaps oder eine Diskusprotrusion. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung betrug bei SpA-Patienten im Median 3,5 und bei Patienten mit Diskopathie 4,5 Jahre. CRP-Werte waren bei SpA-Patienten signifikant höher ( $p < 0,005$ ) als bei Patienten mit Diskopathie (5,5 mg/l vs. 1 mg/l (median)). Patienten mit Diskopathie zeigten eine stärkere Funktionseinschränkung gemessen anhand des BASFI ( $3,6 \pm 1,6$  vs.  $2,9 \pm 1,7$ ; mean  $\pm$  SD;  $p = 0,07$ ) und eine idente Funktionseinschränkung gemessen anhand des S-HAQ ( $0,9 \pm 0,5$  vs.  $0,9 \pm 0,5$ ;  $p = 0,59$ ) und des HAQ ( $0,8 \pm 0,6$  vs.  $0,8 \pm 0,5$ ;  $p = 0,83$ ) im Vergleich zu Patienten mit SpA. Die Bewegungseinschränkung an der LWS, gemessen anhand der lumbalen Seitwärtsneigung, war jedoch bei SpA-Patienten ( $17,8 \pm 4,6$  cm) größer als bei Patienten mit Diskopathie ( $18,7 \pm 3,7$  cm) und signifikant größer ( $p < 0,05$ ) bei Patienten mit SpA ( $6,1 \pm 1,1$  cm) als bei Patienten mit Diskopathie ( $6,8 \pm 1,6$  cm), gemessen anhand des modifizierten Schober-Index.

**Zusammenfassung:** Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und Diskopathie sind subjektiv mindestens ebenso funktionell beeinträchtigt wie Patienten mit SpAs. Die metrische Bewegungseinschränkung ist im

Gegensatz dazu jedoch bei SpA-Patienten deutlich stärker ausgeprägt.

**Literatur:**

1. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 766–71.

## GLUCOCORTICOID THERAPY LEADS TO NORMALISATION OF ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL FREQUENCIES IN ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

J. Grisar, D. Aletaha, C. W. Steiner, Th. Kapral, G. Steiner, J. S. Smolen

*Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien*

**Background:** Active rheumatoid arthritis (RA) is associated with an increased cardiovascular risk which may be partly related to a decrease of circulating endothelial progenitor cells (EPC). Glucocorticoids are effective antiinflammatory drugs that reduce disease activity in RA, but by themselves increase cardiovascular risk. Here, the effects of short term glucocorticoid therapy on EPC in patients with RA was studied.

**Methods and Results:** EPC were quantified in 29 patients with active RA by flow cytometry before and after 7 days of GC therapy (50 mg prednisolone daily for 3 days followed by 25 mg for 4 days). In a subgroup of patients, EPC were also quantified by the colony forming unit (CFU) assay. Furthermore, circulating angiogenic cells (CAC) were quantified by staining with lectin and LDL. To also assess the in vitro effects of glucocorticoids and TNF, CFU from RA patients and from healthy referents (HR) were cultured in the presence of dexamethasone and/or TNF. At the end of the one week glucocorticoid therapy, circulating EPC increased from  $0.026 \pm 0.003$  % to  $0.053 \pm 0.010$  % ( $p < 0.01$ ) among the lymphocyte population, and from  $12 \pm 4$  to  $27 \pm 7$  CFU/well ( $p < 0.02$ ). CAC also increased from  $7 \pm 2$  to  $29 \pm 8$  cells/high power field after GC treatment ( $p < 0.05$ ). In parallel, disease activity decreased significantly from a mean disease activity score (DAS28) of  $5.22 \pm 0.19$  at baseline to  $3.73 \pm 0.14$  ( $p < 0.0001$ ) after glucocorticoid treatment. Also, TNF serum levels as measured by ELISA decreased from  $36 \pm 10$  to  $14 \pm 6$  pg/ml ( $p < 0.0001$ ). Addition of dexamethasone ( $10^{-9}$  M) to the CFU assays

of RA patients led to a significant increase of the mean CFU counts ( $12 \pm 1$  CFU/well compared to  $9 \pm 2$  in medium alone,  $p < 0.02$ ). In contrast, addition of TNF at a dose of 10 ng/ml led to a decrease of CFU ( $9 \pm 3$  CFU/well without TNF vs.  $3 \pm 1$  with TNF,  $p < 0.02$ ). This TNF induced decrease of CFU could mostly be reverted by the concomitant addition of dexamethasone ( $7 \pm 2$  CFU/well,  $p < 0.0005$  vs. TNF alone).

**Conclusions:** Our data suggest that TNF may be partly responsible for the reduction in EPC seen in RA patients. Successful treatment of RA with intermediate doses of glucocorticoids for a short period significantly increased circulating EPC. Since effective therapy of RA not only normalizes EPC levels and improves disease activity but also reduces the cardiovascular risk, short-term intermediate dose glucocorticoids appear to support such improvement.

## UNTERSUCHUNG DER INTERAKTION REGULATORISCHER CD4+CD25+ T-ZELLEN MIT ANTIGEN-PRÄSENTIERENDEN ZELLEN

S. Herman, M. Bonelli, J. S. Smolen, C. Scheinecker

*Abteilung für Rheumatologie, Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien*

CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen (Treg) zeichnen sich durch die Fähigkeit aus, die Proliferation von Effektor-T-Zellen zu supprimieren. Deshalb haben sie eine bedeutende Rolle in der Kontrolle von Immunabwehrprozessen als auch in der Aufrechterhaltung peripherer Toleranzmechanismen. Diese Treg-mediierte Suppression verläuft Zell-Zell-Kontakt-abhängig. Inwieweit dabei auch die Interaktion mit Antigen-präsentierenden Zellen (APC) benötigt wird, ist nicht restlos geklärt. Aus diesem Grund untersuchten wir die Interaktion von CD4+CD25+Treg mit B-Zellen, Monozyten (Mo) und CD11c+-Dendritischen Zellen (DC) nach Isolierung mittels immunmagnetischer Techniken aus dem peripheren Blut von gesunden Spendern in vitro.

Bereits nach sechs Stunden konnte die Ausbildung von Zell-Aggregaten in Ko-Kulturen von DC und Mo mit Treg, jedoch nicht in Ko-Kulturen von Treg mit B-Zellen beobachtet werden. Die Bildung von Zellaggregaten war abhängig von der Voraktivierung

von Treg mit anti-CD3-Antikörper und in geringerem Ausmaß von einer Aktivierung von DC und Mo mit „granulomonocyte colony stimulating factor“ (GM-CSF). Wenige bis keine Aggregate formierten sich in Ko-Kulturen von ruhenden Treg mit DC oder Mo bzw. in Einzelzell-Kulturen. Die genaue Zusammensetzung dieser Zellaggregate wurde nach Färbung der unterschiedlichen Zellpopulationen mit membrangebundenen Fluoreszenzfarbstoffen mit Hilfe von konventioneller Fluoreszenz- bzw. Laser Scanning Confocal-Mikroskopie analysiert. Dadurch konnte die Zusammensetzung der Aggregate aus APC und Treg eindeutig nachgewiesen werden. Parallel dazu erfolgte die phänotypische Charakterisierung der APC mit fluoreszierenden Antikörpern gegen Ko-stimulatorische und Aktivierungs-assoziierte Oberflächenmoleküle (B7-1, CD80; B7-2, CD86, CD83, CD40, HLA-DR) und Durchflußzytometrie (FACS). Hierbei zeigte sich, daß sowohl CD4+CD25+ Treg- als auch CD4+D25-Effektor-T-Zellen eine verstärkte Expression von Ko-stimulatorischen Molekülen bewirken. Dieser Effekt konnte vor allem nach vorhergehender Aktivierung von Treg mit anti-CD3-Antikörpern beobachtet werden.

Derzeit laufende Experimente zielen darauf ab, den Effekt der Treg-APC-Interaktion auf die funktionelle Kapazität der APC als auch der Treg genauer zu charakterisieren. Hierbei ist sowohl ein einseitiger als auch beidseitiger Effekt prinzipiell denkbar.

Zusammenfassend zeigen unsere bisherigen Ergebnisse, daß aktivierte Treg eine ausgeprägte Tendenz zur selektiven Interaktion mit bestimmten APC-Populationen aufweisen. Dies läßt vermuten, daß dadurch die Funktion von APC und/oder Treg im Rahmen von Immunantworten oder Toleranzmechanismen angepaßt und gesteuert werden kann.

## BEDEUTUNG DER KRITERIEN DES ENTZÜNDLICHEN RÜCKENSCHMERZES FÜR DIE DIAGNOSE VON SPONDYL-ARTHROPATHIEN

J. Hermann, H. Gießauf, W. B. Graninger

*Klinische Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz*

**Einleitung:** Klinische Kriterien für die Diagnose eines entzündlichen Rückenschmer-



zes wurden von Calin und Mitarbeitern 1977 entwickelt [1] und diese gelten seither als einfach handhabbare und spezifische Screening-Methode. Ziel unserer Untersuchung war die Evaluierung der Wertigkeit der Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes zur Diskriminierung von Spondylarthritiden (SpAs) und Diskopathien bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.

**Methoden:** Praktische Ärzte in der Steiermark wurden durch einen Folder über die Möglichkeit der Abklärung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen an der Klinischen Abteilung für Rheumatologie der Medizinischen Universität informiert. Die zugewiesenen Patienten wurden hinsichtlich des Vorliegens von Symptomen des entzündlichen Rückenschmerzes mündlich und mittels eines Fragebogens befragt sowie klinisch, radiologisch und laborchemisch untersucht.

**Resultate:** In einem Zeitraum von April bis September 2005 wurden 77 Patienten an unsere Ambulanz zugewiesen. Bei 24 Patienten (12 Frauen, 12 Männer; mittleres Alter 32 Jahre) lag eine SpA vor und bei 27 Patienten (16 Frauen, 11 Männer, mittleres Alter 37 Jahre) bestand ein Diskusprolaps oder eine Diskusprotrusion. 19 von 24 Patienten (79%) mit einer SpA, aber auch 21 von 27 Patienten (78%) mit einer Diskopathie erfüllten die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes. Eine Besserung der Schmerzen auf Bewegung war bei 22 von 27 Patienten (81%) mit Diskopathie und bei 16 von 24 Patienten (67%) mit SpA nicht signifikant unterschiedlich nachweisbar. Schmerzen während der Nacht traten bei 20 von 24 Patienten mit SpA (83%) und bei 14 von 22 Patienten (64%) der Patienten mit einer Diskopathie auf ( $p > 0,05$ ). Patienten mit SpA berichteten jedoch signifikant häufiger über nächtliches Erwachen durch den Schmerz ( $p < 0,005$ ). Patienten mit einer Diskopathie hingegen erwachten signifikant häufiger durch Schmerzen, ausgelöst durch Umdrehbewegungen im Bett ( $p < 0,05$ ).

**Zusammenfassung:** Von den Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes waren in unserer Population von Patienten unter 45 Jahren mit chronischen Rückenschmerzen nur Schmerzen, die zum nächtlichen Erwachen führten, auf eine SpA hinweisend.

**Literatur:**

1. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977; 237: 2613-4.

**ADALIMUMAB (HUMIRA®) IST BEI DER BEHANDLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS UNTER ALLTAGSBEDINGUNGEN IN DER KOMBINATION MIT ANDEREN BASISTHERAPEUTIKA GLEICH WIRKSAM WIE IN KOMBINATION MIT METHOTREXAT: DIE REACT-STUDIE**

M. Herold<sup>1</sup>, X. Mariette<sup>2</sup>, J. W. J. Bijlsma<sup>3</sup>, K. Unnebrink<sup>4</sup>, H. Kupper<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Innsbruck, Österreich, <sup>2</sup>Bicetre Hospital, Paris XI Universität, Le Kremlin Bicetre, Frankreich, <sup>3</sup>Medizinisches Universitätszentrum Utrecht, Niederlande, <sup>4</sup>Abbott GmbH Co. KG, Ludwigshafen, Deutschland

**Einleitung:** Methotrexat (MTX) ist das häufigste Basistherapeutikum (disease-modifying antirheumatic drug; DMARD) in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA; auch chronische Polyarthrit; cP) und gilt als Goldstandard. Biologika in der antirheumatischen Therapie werden daher üblicherweise mit MTX als Begleitmedikation evaluiert. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist der Wirkungsnachweis einer 12 Wochen dauernden Kombinationstherapie von Adalimumab mit MTX, Leflunomid (LEF), Sulfasalazin (SSZ) und Chloroquin/Hydroxychloroquin (CQ/HCQ) unter Alltagsbedingungen in einer großen Kohorte von Patienten mit langjähriger RA.

**Methoden:** Patienten mit langjähriger moderater bis schwerer RA erhielten Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen in Ergänzung zu ihrer bestehenden, aber nicht ausreichenden

antirheumatischen Therapie im Rahmen der ReAct-Studie (Adalimumab Research in Active RA; mehr als 450 Zentren in 11 europäischen Ländern und in Australien). Routinemäßige Untersuchungen bezüglich Sicherheit und Effizienz wurden in den Wochen 2, 6 und 12 durchgeführt. Für die vorliegende Zwischenauswertung wurden die Effizienzparameter nach 12 Wochen Studiendauer pro begleitendem DMARD ausgewertet.

**Resultate:** Daten von 4241 Patienten standen bis 2. November 2004 für eine 12-Wochen Interimsanalyse zur Verfügung. Im Mittel betrug das Patientenalter 54 Jahre, die Krankheitsdauer 11 Jahre, DAS28 = 6,0; HAQ = 1,63. Von diesen Patienten erhielten 22% Adalimumab-Monotherapie, 57% hatten 1 begleitendes DMARD, 16% nahmen 2 und 5% sogar 3 oder mehr DMARDs. **Tabelle 1** zeigt die Effizienzparameter nach 12 Wochen Therapie für jene Patienten, die mit Adalimumab plus zusätzlich MTX, LEF, SSZ oder QC/HQC behandelt wurden, und die Patienten, die neben Adalimumab die am häufigsten benutzten DMARD-Kombinationen erhielten. Die Wirksamkeit von Adalimumab mit begleitendem LEF, SSZ, QC/HQC war ähnlich wie bei Adalimumab plus MTX.

**Schlussfolgerung:** Adalimumab 40 mg sc alle 2 Wochen führt zu klinisch signifikanten Verbesserungen nach 12 Wochen in allen gemessenen Effizienzparametern unabhängig vom Typ des begleitenden DMARDs. Adalimumab zeigte in der Kurzzeitbehandlung ähnliche Wirkung in Kombination mit MTX, LEF, SSZ oder QC/HQC oder bei gemeinsamer Einnahme von Kombinationen dieser DMARDs. Bei Patienten mit nicht ausreichendem Therapieerfolg auf gegebene Basistherapie bewirkt die zusätzliche Gabe von Adalimumab eine auffallende Besserung

Tabelle 1: Herold M. et al.: Wirkung auf Adalimumab entsprechend der Art des zusätzlich gegebenen DMARD

Effizienz-Kriterium	zusätzl. MTX	zusätzl. LEF	zusätzl. SSZ	zusätzl. QC/HQC	zusätzl. MTX + LEF	zusätzlich MTX + SSZ
N	1561	557	89	85	123	141
ACR20 (%)	72	64	59	68	70	75
ACR50 (%)	45	34	41	36	41	42
EULAR Response moderat (%)	84	79	75	85	86	89
gut (%)	39	31	39	25	29	41
Veränderungen						
DAS28*	-2,2	-2,0	-1,9	-2,1	-2,3	-2,3
HAQ*	-0,52	-0,47	-0,47	-0,63	-0,53	-0,53
TJC (0-28)*	-8	-8	-7	-9	-10	-8
SJC (0-28)*	-7	-6	-6	-7	-8	-7

\*Mittlere Änderung vom Ausgangswert

in den klinischen Symptomen der RA. Adalimumab ist auch wirksam bei der Behandlung der RA in Kombination mit verschiedenen DMARDs, wie es in der Alltagspraxis häufig gegeben wird.

Präsentiert bei: EULAR 2005 Wien, Abstract SAT00048.

## REMISSION DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS (RA): SIND SPRUNGGELLENKE UND VORFÜSSE ENTSCHEIDEND?

T. Kapral, F. Dernoschnig, T. Stamm, K. Machold, J. Smolen, D. Aletaha

Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Um langfristige Konsequenzen von RA zu vermeiden, schlagen laufende Therapiestrategien vor, konsequent das Ziel Remission zu verfolgen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Remission zu erfassen, die sich aus der Kombination mehrerer Surrogatparameter ergeben, welche in Indizes zusammengesetzt werden. Die Meßgrößen Krankheitsaktivität, Schmerz und Akut-Phase-Proteine sind eindeutig, aber es ist nicht klar in welchem Ausmaß reduzierte Gelenkuntersuchungen die Remissionsdefinition möglicherweise kompromittieren.

**Ziel:** Bestimmung der Häufigkeit fehlender Sprunggelenke und Vorfüße mittels Vergleich von 28- und 32-Gelenkstatus, welcher Sprunggelenke und Vorfüße inkludiert.

**Methoden:** Wir verwendeten eine longitudinale, beobachtende RA-Datenbank, aus welcher 767 Patienten (80 % weiblich, 60 % Rheumafaktor positiv) mit kompletten Angaben von Gelenkuntersuchungen, also sowohl 28- als auch 32-Gelenkstatus (2754 Visiten), zur Analyse zulässig waren. Wir bestimmten bei allen vorhandenen Beobachtungen die Anzahl von betroffenen Gelenken im 32-Gelenkstatus bei Patienten, die kein betroffenes Gelenk im 28-Gelenkstatus hatten. Dann bestimmten wir die Diskrepanz zwischen den Gelenkuntersuchungen bei allen Patienten, die die EULAR-Remissionskriterien erfüllten. Diese sind als Krankheitsaktivitätsscore (DAS28) von < 2,6 definiert.

**Resultate:** Der 28-Gelenkstatus für geschwollene Gelenke war in 797 der Fälle 0. Von diesen war der 32-Gelenkstatus in 95,2 % (n = 759) auch 0. In 99,9 % unter-

Tabelle 2: Kapral T et al.: Gelenkstatus bei DAS28 „Remission“ (< 2,6).

Anzahl der betroffenen Gelenke	Anzahl der Beobachtungen bei Verwendung des 28-Gelenkstatus (kumulative %)	Anzahl der Beobachtungen bei Verwendung des 32-Gelenkstatus (kumulative %)
0	431 (65,1)	418 (63,1)
1	99 (80,1)	106 (79,2)
2	54 (88,2)	52 (87,0)
3	25 (92,0)	27 (91,1)
4	15 (94,3)	16 (93,5)
6	11 (97,4)	12 (97,4)
8	2 (98,3)	2 (98,2)
10	1 (98,9)	1 (98,9)
12	1 (99,5)	1 (99,4)
16	1 (100)	1 (100)

schieden sich die Gelenkuntersuchungen um  $\leq 2$  Gelenke. Bei den druckschmerzhaften Gelenken war die 28-Gelenkuntersuchung in 1219 Beobachtungen 0. Von diesen Patienten hatten 91,8 % (n = 1119) auch im 32-Gelenkstatus 0 druckschmerzhafte Gelenke und 98,9 %  $\leq 2$  Gelenke. DAS28-Werte waren in 662 Beobachtungen unter der Remissionsgrenze. Unter diesen fanden sich nur in 4,8 % und 2,0 % eines oder mehr zusätzliche druckschmerzhafte oder geschwollene Gelenke im 32-Gelenkstatus (siehe **Table 2**). Die statistischen Analysen mittels Kappa-Statistik ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen 28- und 32-Gelenkstatus.

**Schlussfolgerung:** Es ist gültig, den 28-Gelenkstatus zur Krankheitsaktivitätsbestimmung zu verwenden, da der Einschluß der Füße nur in seltenen Fällen die Krankheitsaktivitätsgrenzen beeinflusst.

## ERHÖHTE EXPRESSION UND PHOSPHORYLIERUNG DES FÜR DIE INTERFERON-SIGNALTRANSDUKTION KRITISCHEN (UND DURCH INTERFERONE INDUZIERTEN) STAT1-PROTEINS IN PBMC VON SLE-PATIENTEN

T. Karonitsch, E. Feierl, G. Steiner, C. W. Steiner, J. S. Smolen, M. Aringer

Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Sowohl Interferon-alpha (IFN $\alpha$ ), als auch Interferon-gamma (IFN $\gamma$ ) spielen in der Immunopathogenese des systemischen

Lupus erythematoses (SLE) eine wichtige Rolle. Trotz unterschiedlicher Rezeptoren phosphorylieren beide Interferone das Stat1- (Signal transducer and activator of transcription 1) Molekül; dadurch fördern sie gleichzeitig die Stat1-Proteinexpression.

**Methoden:** PBMC (peripheral blood mononuclear cells) von 48 SLE-Patienten, 12 Patienten mit chronischer Polyarthrit (CP) und 30 gesunden Probanden (HC) wurden nach Standardprotokollen für Immunfluoreszenz gefärbt. Mittels Durchflußzytometrie wurden die Ex vivo-Spiegel von Stat1 und pStat1, als auch die Expression von IFN $\gamma$ R1 und IFN $\gamma$ R2 ermittelt. Dazu wurde die Stat1-Phosphorylierung ex vivo, nach 15minütiger Inkubation in Medium und 15 Minuten nach Zugabe von 100 U/ml IFN $\alpha$  oder 100 U/ml IFN $\gamma$  gemessen. Getrennt für Lymphozyten und Monozyten wurde der Prozentsatz positiver Zellen bzw. als Maß der Expression die mfi (mean fluorescence intensity) ermittelt.

**Resultate:** SLE-Lymphozyten beinhalten signifikant mehr Stat1-Protein als jene von CP-Patienten und Gesunden (SLE: mfi 16,5  $\pm$  13,3 (mean  $\pm$  SD); CP: mfi 4,0  $\pm$  2,2; HC: mfi 5,3  $\pm$  1,9). Ähnliches wurde auch beim Vergleich der Stat1-Expression in SLE-, CP- und HC-Monozyten beobachtet. Es wurde eine starke Assoziation zwischen der Stat1-Expression in Lymphozyten und Monozyten von SLE-Patienten und ihrer mittels SLE-Index-Score (SIS) bestimmten Krankheitsaktivität festgestellt (r = 0,65; p < 0,0001 und r = 0,48; p < 0,001). Ähnliches galt für die Assoziation der Stat1-mfi in SLE-Monozyten und Lymphozyten mit anderen aktivitätsassoziierten Parametern, wie anti-dsDNA-Antikörpern (r = 0,5; p < 0,0005 und r = 0,52; p = 0,0002), C3 (r = -0,39; p < 0,01 und r = -0,41; p < 0,005) und BSG (r = 0,49; p < 0,001 und r = 0,35; p < 0,02). Auch das phosphorylierte Stat1 war in SLE-Zellen ex vivo im Vergleich zu CP und HC, signifi-

kant erhöht (Lymphozyten: SLE:  $1,61 \pm 0,35$ ; CP:  $1,3 \pm 0,13$ ; HC:  $1,37 \pm 0,2$ ). Interessanterweise waren die pStat1-ex vivo-Werte von SLE- und CP-Monozyten gleichsam signifikant höher als jene von gesunden Zellen. PBMC von gesunden Probanden wie von SLE-Patienten reagierten gleichermaßen mit einer Erhöhung von pStat1 auf die Stimulation mit IFN $\alpha$ . Aber nur SLE-Lymphozyten waren in der Lage, auch auf IFN $\gamma$  mit einer vermehrten Phosphorylierung von Stat1 zu reagieren (SLE: von  $1,56 \pm 0,25$  auf  $1,73 \pm 0,37$ ;  $p < 0,005$ ; HC: von  $1,39 \pm 0,16$  auf  $1,39 \pm 0,18$ ;  $p = n.s.$ ). Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Messung von phosphoryliertem Stat1 nach der Stimulierung von SLE und gesunden Monozyten mit IFN $\gamma$  (HC: von  $3,5 \pm 0,9$  auf  $4,4 \pm 1,5$ ; SLE: von  $4,0 \pm 1,2$  auf  $6,8 \pm 3,4$ ). Hinsichtlich der IFN $\gamma$ -Rezeptor-Expression bestand kein Unterschied zwischen SLE-Patienten und Gesunden.

**Rückschlüsse:** PBMC von SLE-Patienten haben, verglichen mit denen von CP-Patienten und Gesunden, eine aktivitätsassoziiert erhöhte Expression des für die Interferon-Signalkaskade kritischen Stat1-Proteins. SLE-PBMC sind, im Gegensatz zu PBMC von Gesunden, so vorstimuliert, daß sie auf IFN $\gamma$  mit weiterer Stat1-Phosphorylierung reagieren.

## STELLENWERT DER ECHOSIGNALVERSTÄRKTEN B-BILD-SONOGRAPHIE IN DER BEURTEILUNG VON GELENKEN BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS: RESULTATE DER IACUS (INTERNATIONAL ARTHRITIS CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND) STUDY GROUP MULTICENTER STUDIE

A. Klauser<sup>1</sup>, J. Demharter<sup>2</sup>, A. De Marchi<sup>3</sup>, D. Sureda<sup>4</sup>, A. Barile<sup>5</sup>, C. Faletti<sup>3</sup>, C. Masciocchi<sup>5</sup>, M. Schirmer<sup>1</sup>, T. Kleffel<sup>2</sup>, K. Bohndorf<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Innsbruck, Austria,  
<sup>2</sup>Zentralklinikum Augsburg, Germany,  
<sup>3</sup>Adelaide C.T.O. Hospitals, Torino, Italy,  
<sup>4</sup>Hospital Vall d'Hebron, Spain,  
<sup>5</sup>University of L'Aquila, Italy

**Einleitung:** Ist eine verbesserte Detektion von Vaskularität in Gelenken von Patienten mit Rheumathoider Arthritis (RA) mittels echosignalverstärkter B-Bild-Sonographie

(CEUS) im Vergleich zur Power-Doppler-Sonographie (PDUS) möglich?

**Methoden:** 113 verschiedene Gelenke in 113 Patienten (44 männlich, 69 weiblich;  $51 \pm 14$  Jahre) mit RA wurden in 5 europäischen Zentren (IACUS) mittels PDUS und CEUS untersucht. CEUS wurde unter Verwendung eines sehr niederen mechanischen Index mit einer standardisierten Bolus-Gabe von SonoVue<sup>®</sup> (Bracco, Milan, Italy) in einer Dosierung von 4,8 mL durchgeführt. Die Detektion von Gelenkvaskularität wurde zur Differenzierung einer aktiven Synovitis von einer inaktiven intraartikulären Verdickung (Synovitis/Erguß) evaluiert.

**Resultate:** Mittels PDUS konnte aktive Synovitis von inaktiver Gelenkverdickung in 68/113 Gelenken (60,1 %) diagnostiziert werden, währenddessen CEUS in 110/113 (97,3 %) Gelenken eine Differenzierung ermöglichte ( $p < 0,0001$ ). Dickenmessung der aktiven Synovitis war signifikant besser mittels CEUS ( $p = 0,008$ ).

**Schlußfolgerung:** CEUS konnte eine sensitivere Unterscheidung aktiver Synovitis von inaktiver intraartikulärer Verdickung zeigen. Diese Technik könnte weiters von Bedeutung in Therapie-Follow-up bei RA-Patienten sein.

Diese Arbeit wurde in European Radiology 2005; Aug 16 [Epub ahead of print] veröffentlicht.

## KERNSPINRESONANZTHERAPIE VERBESSERT DEN REHABILITATIONSERFOLG BEI CHRONISCHEM KREUZSCHMERZ

W. Kullich, N. Fagerer, K. Machreich\*, H. Schwann\*

Ludwig Boltzmann-Institut für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden; SKA der PVA, Saalfelden

**Einleitung:** In multidisziplinären rehabilitativen Ansätzen sucht man heute Konzepte mit neuen Methoden zur Verbesserung der schmerzbedingten Behinderungen. Neuerdings kann eine besondere Form der Magnetresonanstechnik, ein Therapieverfahren mit hochkomplexen pulsierenden wechselnden Magnetfeldern, basierend auf der Kernspinresonanzfrequenz (Multibiosignal-Kernspinresonanz-Therapie; MBST) zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden. Die Kernspinresonanz verbessert in vitro Lebensfähigkeit und Proliferationsrate von Chondrozyten und Osteoblasten [1].

**Methoden:** Randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert wurden 62 Patienten mit schmerzhaftem chronischem Kreuzschmerz im Rahmen einer stationären Rehabilitation mit standardisierter physikalischer Therapie betreffend eines möglichen additiven Effektes einer MBST untersucht. Die MBST wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1 Stunde lang durchgeführt. Vor Therapiebeginn, 1 Woche und 3 Monate nach MBST wurde Ruhe- und Bewegungsschmerz mittels Visual Analogue Scale (VAS) geprüft und zwei weit verbreitete rüchenschmerzspezifische Meßinstrumentarien, der Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) und der Oswestry Disability Index (ODI), eingesetzt [2].

**Resultate:** Die VAS ergab deutliche Schmerzreduktionen während der Rehabilitation mit Vorteilen für die MBST-Verumgruppe. RMDQ und ODI zeigten deutliche signifikante Besserungen während der stationären Rehabilitation in beiden Gruppen mit leichten Vorteilen für die MBST in einigen einzelnen Items. Interessant erscheint die Tatsache, daß RMDQ und ODI der Verumgruppe nach 3 Monaten immer noch gebessert waren ( $p < 0,00001$ ;  $p < 0,01$ ). Im Vergleich dazu zeigte die Placebogruppe nach 3 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten ein nicht signifikantes Ergebnis in beiden Gesamtscores.

**Schlußfolgerung:** Nach 3 Monaten dürfte sich der Rehab-Effekt langsam erschöpfen, die zusätzliche MBST kann eine längerfristige Besserung des schmerzhaften, chronischen „Low back pain“ bewirken. Denkbar wären strukturmодifizierte Effekte, wie dies für den Gelenkknorpel bereits nachgewiesen wurde [3]. Die MBST stellt ein interessantes, einfach anzuwendendes Behandlungsverfahren dar, das bei Low back pain additiv zu anderen rehabilitativen Therapiemaßnahmen eingesetzt werden kann und positive Effekte über einen Zeitraum von 12 Wochen beinhaltet.

### Literatur:

1. Temiz-Artmann A, Linder P, Kayser P, Digel I, Artmann GM, Lücker P. NMR In Vitro Effects on Proliferation, Apoptosis, and Viability of Human Chondrocytes and Osteoblasts. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 391–4.
2. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine* 2000; 25: 3115–24.
3. Frobose I, Eckey U, Reiser M, Glaser C, Englmeier F, Assheuer J, Breitgraf G. Evaluation of the Effectiveness of Three-dimensional Pulsed Electromagnetic Fields of the MultiBioSignalTherapy on the Regeneration of Cartilagenous Structures. *Orthopädische Praxis* 2000; 36: 510–5.

## THE ECONOMIC BURDEN OF RHEUMATOID ARTHRITIS

B. F. Leeb<sup>1</sup>, A. Dunky<sup>2</sup>, H. Bröll<sup>3</sup>, J. Herrmann<sup>4</sup>, M. Herold<sup>5</sup>, P. Knoflach<sup>6</sup>, I. Pilz<sup>7</sup>, W. Siegmeth<sup>8</sup>, D. Geissler<sup>9</sup>, U. Stuby<sup>10</sup>, J. Smolen<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Lower Austrian Center for Rheumatology, HUMANIS Klinikum Lower Austria, Stockerau, <sup>2</sup>5th Dept. of Medicine, Rheumatology, Wilheminspital, <sup>3</sup>2nd Dept. of Medicine, Rheumatology, Kaiser Franz Josef-Spital, Vienna, <sup>4</sup>Dept. of Rheumatology, University of Graz, Graz, <sup>5</sup>Rheumatology Unit, University of Innsbruck, Innsbruck, <sup>6</sup>2nd Dept. of Medicine, Rheumatology, Wels Hospital, Wels, <sup>7</sup>MA 15, Vienna city council, Vienna, <sup>8</sup>Epidemiology research unit, Ludwig-Boltzmann Institut, Baden, <sup>9</sup>1st Dept. of Medicine, Klagenfurt Hospital, Klagenfurt, <sup>10</sup>2nd Dept. of Medicine, Rheumatology, Linz General Hospital, Linz, <sup>11</sup>Dept. of Rheumatology, Medical University, Vienna, Austria

**Background:** Rheumatoid Arthritis (RA), as a life-long and potentially disabling disease, causes economic losses for the affected patients (pts) and their families as well as for the society. Recent therapeutic advances in DMARD use as well as introductions of biological agents allow improvement of signs, symptoms, and quality of life as well as retardation of joint damage, but may not have transpired into practice.

**Objectives:** To evaluate the current direct and indirect costs of RA on the basis of a pt-centered survey.

**Methods:** This survey was conducted in 2003 at several rheumatological centers in Austria and included 1,497 RA pts (mean age 56.3; 20 % male; mean disease duration 11.1 yrs mean age at onset 45.2 yrs), representing roughly 3 % of the Austrian RA pt population. Pts were asked questions related to direct medical costs (such as drug therapies, clinic and doctor visits, physiotherapy, laboratory tests, hospital admissions), direct non-medical costs (including transportation, special home care, devices, and residential adaptations). These costs were calculated according to the official price-lists for pharmaceutical products, to the social insurances reimbursement schedule, and to the local hospital reimbursement scheme (LKF-system). Indirect costs were calculated as the loss of income related to the degree of unemployment, impairment or retirement, in relation to the average personal income according to the total national income.

**Results:** Direct medical costs amounted to EUR 5,719/yr in the population investigated. 68 % were direct medical costs, while 32 % of the amount was spent for non-medical purposes; 38 % of the direct medical costs were related to medication, 39 % to hospital admissions including surgery, 9 % were spent for laboratory testing, 7 % for physiotherapy and physician's fees. Direct non-medical costs totalled EUR 2,688/yr; 73 % were spent for special care measures, 16 % for residential adaptations, 8 % for devices and 3 % for transportation. The directly disease related costs sum up to EUR 8,407/patient yr. Indirect costs, expressed as the loss of income, amounted to a mean of EUR 13,361 per average pt, but to EUR 31,473 per employed pt. Thus the economic burden of RA per average pt. totalled app. EUR 22,000/ptyr and amounted to app. EUR 40,000 per employed pt.

**Conclusion:** The financial impact of RA continues to be high and constitutes another important reason to implement novel treatment strategies and search for new therapies.

This investigation was supported by a grant of Wyeth-Lederle, Austria.

## PATIENTENSCHULUNG IN DER RHEUMATOLOGIE: EIN WEG ZUM BESSEREN KRANKHEITSMANAGEMENT DURCH KOMPETENZSTEIGERUNG BEI DEN BETROFFENEN

G. Lind-Albrecht

Gasteiner Heilstollen/Kurtherme Badehospiz, Bockstein/Bad Gastein

(Entzündlich-) Rheumatische Erkrankungen schränken die Lebensqualität der Betroffenen auf vielfältige Weise ein (chronische Schmerzen, progrediente Funktionseinschränkungen, reaktive Depression, Erschöpfung, gesellschaftlicher Rückzug) und bedeuten für die Gesellschaft hohe soziale Folgekosten (Behandlungskosten, Arbeitsunfähigkeit, vorzeitige Erwerbsunfähigkeit). Die strukturierten Patientenschulungsprogramme der DGRh bieten eine (evaluierte) Möglichkeit der Kostensenkung und Anhebung der Lebensqualität der Betroffenen zugleich – im Sinne einer Hilfe zur Selbsthilfe (Empowerment). Patientenschulung verbessert über die Vermittlung von Wissen

und Fähigkeiten das Selbstmanagement der Betroffenen, die Einstellung zur Erkrankung und damit die psychosoziale Anpassung der chronisch Kranken.

Strukturierte Schulungs-Programme existieren für: Spondylitis ankylosans, chronische Polyarthrit, Fibromyalgie, Osteoporose, LED, Rheuma im Kindesalter. In Vorbereitung sind Programme für Sklerodermie, Vaskulitis und Arthrosen. In Deutschland ist die Patientenschulung ein fester Bestandteil der rheumatologischen Rehabilitation geworden. Flächendeckende Implementierung der strukturierten Patientenschulung in Österreich steht noch aus.

**Vorgehensweise bei Patientenschulung:** In geschlossenen Kleingruppen mit maximal 12 Teilnehmern werden unter Leitung von speziell ausgebildeten Fachtrainern (Ärzte, Psychologen, Physio- und Ergotherapeuten, Ernährungsberater, Selbsthilfegruppenmitglieder) – ohne frontalen Vortragsstil, ohne Fachjargon und ohne „weißen Kittel“ – Arbeitsgespräche am runden Tisch geführt. 6–7 einzelne strukturierte Module bauen aufeinander auf. Definierte Lernziele sind zu erarbeiten. Moderne Erwachsenenpädagogik und gruppendynamische Effekte werden bewußt eingesetzt. Fragen und Probleme der Teilnehmer bestimmen den gesamten Ablauf. Jede/r wird da „abgeholt“, wo er/sie steht.

Was leisten strukturierte Patientenschulungsprogramme? Anhand kontrollierter randomisierter Studien sind folgende Effekte nachgewiesen: Das Wissen der Patienten zur eigenen Erkrankung nimmt zu. Die Schmerzen werden erträglicher. Die Selbstwirksamkeit nimmt zu. Die Angst vor dem Verlauf der Erkrankung nimmt ab. Ärzte werden gezielter aufgesucht. Die sozialen Folgekosten sinken, da die Arbeitsunfähigkeitszeiten abnehmen und die Erwerbsunfähigkeit hinausgezögert wird. Kosten/Einsparungsrelation für die Gesellschaft daher 1: 17. Im 1. Jahr nach der Schulung sparen die Sozialversicherungen 1.300 Euro pro Patient ein, die Gesellschaft spart – auf die erhaltene Produktivität bezogen – weitere 2.600 Euro im 1. Jahr ein. In 7 Jahren Nachbeobachtungszeit bei RA-Patienten wurden 24.000 Euro pro Patient durch die verzögerte Erwerbsunfähigkeit eingespart [Ehlebracht-König 2003, Mau 2003, Krauth 2005].

Von der Implementierung der Schulungsprogramme in Österreich können wir uns – im Sinne eines Empowerments der Betroffenen mit Steigerung der Lebensqualität und im Sinne einer Kosteneinsparung – bedeutende Effekte erwarten. Die umfassende Versorgung von Patienten mit rheumatischen

Erkrankungen in Österreich wird damit sicher weiter verbessert werden können.

## LANGZEITBETRACHTUNG VON PATIENTEN MIT SPONDYLITIS ANKYLOSANS NACH (WIEDERHOLTER) RADONSTOLLENTHERAPIE IM RAHMEN DER STATIONÄREN REHABILITATION – 12-JAHRES-FOLLOW-UP EINER KONTROLLIERTEN PROSPEKTIVEN STUDIE

G. Lind-Albrecht<sup>1</sup>, S. Rotheimer-Hering<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gasteiner Heilstollen, Bad Gastein; <sup>2</sup>Karl-Aschoff-Klinik, Bad Kreuznach, Deutschland

**Einleitung:** Der Zusatzeffekt der Radonstollentherapie im Rahmen der stationären Rehabilitation bei M. Bechterew (Spondylitis ankylosans) ist dokumentiert. Langfristige therapeutische Effekte durch wiederholte Radonanwendungen waren bisher nicht belegt.

**Material und Methode:** Kontrollierte Studie (262 Patienten mit gesicherter Spond. ank.) Rekrutierungsphase 1990–1992 bei Reha-Aufnahme in die Karl-Aschoff-Klinik, Bad Kreuznach. Schriftliches Langzeit-Follow-up nach 12 Jahren im Sinne einer Endpunktanalyse: Vergleich T0 zu T-end. Zielvariablen: Schmerzsituation, Medikamentenverbrauch, Funktionsstatus, psych. Befinden. Meßinstrumente: visuelle Analogskala (VAS), revidierte mehrdimensionale Schmerzskala (nach Lehl/Cziske), Einnahmehäufigkeit von Schmerzmitteln (Einnahmetage pro Woche für NSAR incl. Coxibe), Skala BEFU und Skala BASFI, Skala ‚Vitale Erschöpfung‘ aus IRES (Gerdes/Jäckel).

**Ergebnis:** Bei 230 Probanden Adressenrecherche nach 12 Jahren positiv, Rücklauf = 100 auswertbare von 230 versandten Fragebögen. M:W = 2:1, mittl. Alter bei T-end 56 Jahre, mittl. Krankheitsdauer 32 Jahre, mittl. Anzahl der Reha-Maßnahmen seit T0 5,6. Die Schmerzsituation (als Summenscore aus VAS, rev. mehrd. Schmerzskala und Med. Verbrauch) ist in beiden Gruppen rückläufig, innerhalb der Radongruppe etwas deutlicher als in der Kontrollgruppe. Der Verbrauch an NSAR (incl. Coxibe) ist nach 12 Jahren in der Kontrollgruppe nicht zurückgegangen, in der Radongruppe dagegen mit 18 % signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Anzahl der Probanden ohne jegliche Ein-

nahme ist in der Radongruppe von 16 % bei T0 auf 36 % bei T-end gestiegen, in der Kontrollgruppe von 24 % bei T0 auf 29 % bei T-end. Der Anteil von Probanden mit täglicher Einnahme ist in der Radongruppe von 50 % auf 31 % gesunken, in der Kontrollgruppe von 42 % auf 39 %. Dieses unterschiedliche Verhalten der „Extremgruppen“ (tägliche Einnahme‘ gegenüber ‚keine Einnahme‘) ergibt im Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Gruppenunterschied ( $p < 0,001$ ). Patienten mit häufiger Wiederholung von Reha-behandlungen mit Radonstollentherapien sparen mehr Medikamente (NSAR und Coxibe) ein als Patienten mit gleich häufiger Reha-Wiederholung ohne Radonstollentherapie. Funktionsstatus und psychisches Befinden zeigen in beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede im Langzeitverlauf.

**Zusammenfassung:** Der Zusatznutzen regelmäßig wiederholter Radonstollentherapie im Rahmen der Rehabilitation bei M. Bechterew zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung im wesentlichen als langfristige Einsparung von NSAR (bzw. Coxiben) als logische Folge einer besseren Schmerzlinderung. Je stärker die Reha-Bedürftigkeit, umso effektiver ist offenbar die zusätzliche Radonstollentherapie. Eine Risikominimierung hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist damit plausibel. Diese rechtfertigt sicher die Exposition von 1,8 mSv pro Radonstollenkur (im Vergleich: 2,4 mSv = mittlere natürliche Strahlenbelastung im Jahr).

Die vorliegende Arbeit wurde auf der 13. wiss. Tagung der Österr. Schmerzgesellschaft in Innsbruck 2005 gezeigt und erhielt dort den Posterpreis, weiter wurde sie auf dem 33. Kongreß der DGRH 2005 in Dresden gezeigt.

## IMPROVEMENT AND DETERIORATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS – THE PATIENT’S PERSPECTIVE

T. Nothnagl, I. Anđel, J. Sautner, S. Leder, M. Bogdan, A. Maktari, B. Rintelen, B. F. Leeb

Lower Austrian Center for Rheumatology, 2nd Dept. of Medicine Humanistiklinikum Lower Austria, Stockerau

**Background:** We have reported recently that patient’s satisfaction (PATSAT) is not completely but reasonably in congruence with commonly applied disease activity indexes [1].

**Objectives:** To obtain information on the changes of PATSAT and physician’s global assessment (PhGA) in relation to changes of disease activity as expressed by the DAS28 (disease activity index including a 28 joint count).

**Methods:** Eighty-eight Rheumatoid Arthritis (RA) out-patients of 208 primarily investigated [1] could be assessed a second time 3 months mean after the initial evaluation. PATSAT (from 1 = excellent to 5 = unsatisfactory), PhGA (visual analogue scale 1–100), and the DAS28 were assessed similar to the first evaluation. The only prerequisite to be enrolled was a therapeutic change of any kind at the first presentation. The changes of PATSAT (SATCh), of PhGA (PhGACH) were categorized as follows: 1 = improving, 2 = no change, 3 = worsening. Subsequently these changes were related to absolute and percentage changes of the DAS28 values. Statistical evaluation was carried out by comparison of mean values, the Kruskal-Wallis-test, and the Mann-Whitney U-test, as well as by creating crosstabs.

**Results:** To achieve a positive SATCh ( $n = 26/88$  pts) a mean DAS28 reduction of  $-1.15$  ( $-27,5\%$ ) was necessary, whereas in the other direction a considerably lower mean increase of  $+0.29$  ( $+12,5\%$ ) caused a negative SATCh. PhGA changed positively ( $n = 36/88$  pts) on a mean DAS28 reduction of  $-0.84$  ( $-15\%$ ), whereas it worsened not earlier than at a mean DAS28 increase of  $+0.72$  ( $+39,5\%$ ). The respective crosstabs show a degree of congruence of roughly 60 % between SATCh and PhGACH. The DAS28 values preceding a positive SATCh and PhGACH were significantly higher ( $p < 0.001$ ) than those before a negative change.

**Conclusion:** The patient’s perspective with respect to improvement or worsening of RA is asymmetric. Remarkable differences between the patient’s and the physician’s perspective of disease activity changes were seen, particularly with respect to deterioration. The higher disease activity is the higher seems to be the likelihood of improvement. These results may provide additional guidance in considerations about therapeutic strategies and defining response and non-response in RA.

### References:

1. Leeb BF, Anđel I, Leder S, Leeb BA, Rintelen B. The patient’s perspective and disease activity indexes. Rheumatology Advance Access 2004; published online on November 30.

## SEARCH FOR POSSIBLE TRIGGER MECHANISMS OF BEHÇET'S DISEASE IN IRANIAN PATIENTS

S. Philipp<sup>1</sup>, F. Davatchi<sup>5</sup>, C. Duftner<sup>2</sup>, F. Shahram<sup>5</sup>, C. Gassner<sup>3</sup>, M. Sedigh<sup>5</sup>, C. Larcher<sup>4</sup>, N. Ziaee<sup>5</sup>, M. Herold<sup>2</sup>, H. Schennach<sup>3</sup>, M. Schirmer<sup>2</sup>, D. Schönitzer<sup>3</sup>, W. Göttinger<sup>1</sup>, H. P. Huemer<sup>4</sup>, E. U. Irschick<sup>1</sup>

Dept. of <sup>1</sup>Ophthalmology and <sup>2</sup>Internal Medicine, Inst. of <sup>3</sup>Transfusion Medicine and Immunology and <sup>4</sup>Microbiology and Social Medicine, Medical University Innsbruck, Austria, and <sup>5</sup>Rheumatology Research Center, University of Tehran, Iran

**Background:** Previous serological and genome findings suggest bacteria (streptococci) as well as viruses (HSV) as possible causative agents of Behçet's disease (BD). This study was performed to search for multiple disease causing agents using representational difference analysis (RDA). By using the new RDA technique all known sequences can be recognized and yet still unknown genomes can be detected.

**Methods:** 20 newly diagnosed Iranian patients with severe forms of BD and 20 controls with clinical manifestations mimicking BD were enrolled into the study after written consent according to the local ethics committee. Control patients mimicking BD were chosen as more suitable than other rheumatic diseases who may have microbial agents as triggering factors like AS. After DNA preparation using NucleoSpin® Blood L Kit (Macherey-Nagel, Düren, Germany) „first round“-PCR was performed for HSV1+2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8 and parvo B19. „Nested“-PCR was then performed to increase sensitivity and to verify results of „first-round“ PCR. Primers and probes for the detection of the bacterial 16s rDNA gene were those as described by Corless CE [J Clin Microbiol 2000]. Primers for the detection of additional gram positive and mycobacterial 16 rDNA genes were chosen using a 16s rDNA alignment representing a total of 111 bacterial species. HLA-B\*51 allele genotyping was done by PCR-SSP. Ambiguous results were solved by four digit typing of the second allele with PCR-SSP typing (Olerup SSP AB, Saltsjöbaden, Sweden). The Serion ELISA classic-Kit (Institut Virion/Serion, Germany) and immunofluorescence using HSV1 infected cells were used to detect anti HSV1-antibodies. ELISAs were performed to determine serum levels of sIL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ .

**Results:** 65 % of BD patients and 40 % of controls were tested to be HLA-B51+. No HSV DNA was detected in the patient group, but was detected in 4/20 controls ( $p = 0.053$ ). Anti-HSV1-Ig was not detectable in PCR-positive controls. Bacterial DNA was neither detectable in patients' nor in the controls' blood. IL-10 levels were higher in controls than in BD patients ( $p = 0.026$ ), but other serum cytokine levels did not differ between BD patients and controls.

**Conclusion:** RDA with possible recognition of all known sequences and yet still unknown genomes did not detect any BD specific virus or bacterium in Iranian patients. Based on the PCR and the serological data we exclude any possible association between BD and HSV in Iranian patients. In this cohort of Iranian patients we could not identify any specific virus or bacterium as possible trigger for BD.

## ADENOVIRUS MEDIATED GENE TRANSFER OF MUTATED IKK AND I $\kappa$ B $\alpha$ REVEAL NF- $\kappa$ B DEPENDENT AS WELL AS INDEPENDENT PATHWAYS OF HAS1 ACTIVATION

Ch. Pollaschek, K. M. Stuhlmeier

Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna, Austria

**Introduction:** Over the past few years, the list describing essential functions of hyaluronan (HA) in physiological as well as pathophysiological events has become increasingly longer. It has become clear that hyaluronan is more than the simple matrix molecule it was once thought to be, but instead takes part in a multitude of biological functions. Three genes encode for hyaluronan synthases (HAS).

**Methods:** Western blot, block-cycler as well as real-time PCR, electrophoretic mobility shift assays (EMSA) as well as two mutant dominant negative adenovirus constructs were used to investigate activation and regulation of signaling pathways leading to the activation of HAS1, HAS2 and HAS3.

**Results:** We demonstrate that the genes HAS2 and HAS3 are constitutively activated in type-B synoviocytes (FLS) and that the only gene that readily responds to stimulation with a series of proinflammatory cyto-

kines, including IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF $\beta$ 1, and PMA, is the gene HAS1. We further probe the involvement of the transcription factor NF- $\kappa$ B in induced and non-induced HAS activation. TGF $\beta$ 1 (1 ng/ml) as well as IL-1 $\beta$  (0.5 ng/ml) are both strong inducer of HAS1 transcription. Stimulation of FLS with IL-1 $\beta$  resulted in rapid degradation of I $\kappa$ B $\beta$ , an event that was preceded by I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation. Interestingly, TGF  $\beta$ 1 neither affected I $\kappa$ B $\alpha$  levels, nor did it cause phosphorylation of I $\kappa$ B $\alpha$ . In addition, TGF $\beta$ 1 had no effect on I $\kappa$ B $\beta$  and I $\kappa$ B $\epsilon$  protein levels. EMSA demonstrate that IL-1 $\beta$  is a potent inducer of NF- $\kappa$ B translocation, however TGF $\beta$ 1 treatment (1 ng/ml) did not result in nuclear translocation of NF- $\kappa$ B and shifting bands in EMSA experiments (data not shown). Two adenovirus constructs were used to further clarify differences in TGF $\beta$ 1 and IL-1 $\beta$  induced HAS1 activation. Over-expressing I $\kappa$ B $\alpha$  completely abolished the IL-1 $\beta$  effect on HAS1, but did not interfere with TGF $\beta$ 1 induced HAS1 mRNA accumulation. Identical results were obtained when a dominant negative IKK was over-expressed. Interestingly, neither over-expression of I $\kappa$ B $\alpha$  nor of IKK had any effect on HAS2 and HAS3 mRNA levels.

**Conclusions:** Taken together, HAS1 can be activated by distinct pathways – IL-1 $\beta$  utilizes NF $\kappa$ B, TGF $\beta$ 1 does not. Furthermore, HAS2 and HAS3 are activated without the involvement of NF $\kappa$ B. These data might contribute to a better understanding of regulatory mechanism in HA biology.

## ARACHIDONIC ACID METABOLITES AS POTENT MODULATOR OF HYALURONAN SYNTHESSES

Ch. Pollaschek, K. M. Stuhlmeier

Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna, Austria

**Introduction:** Hyaluronan (HA) is synthesized by three enzymes termed hyaluronan synthases (HAS). Only lately has it become increasingly clear that HA also plays a major role in cell proliferation, cell migration, inflammation, tumorigenesis, angiogenesis as well as in embryonic development. In healthy joints, HA levels are low but play a vital role for proper joint function. Nevertheless, HA levels in RA affected joints can be enormous, even resulting in measurably elevated serum levels. While it has been evident for some time that HA fragments

exert a series of undesirable effects that might be linked to the progression of RA, little is known about differences in the physiological functions of intact HA molecules. We demonstrated earlier that in cultured type B synoviocytes (FLS) HAS2 and HAS3 are constitutively activated and that HAS1 can be induced manifold by a series of cytokines. We also showed that the p38-MAPK plays an essential role in cytokine induced HAS1 transcription. In essence, HAS1 shares many features with proinflammatory genes. Here we demonstrate that several arachidonic acid metabolites are among the most potent modulators of HA syntheses and that in FLS sodium salicylate (NaSal) can act as a potent inhibitor of HA release by blocking IL-1 $\beta$  induced HAS1 mRNA accumulation.

**Methods:** ELISA, RT-PCR, Western blot and electrophoretic mobility shift assay experiments were used to study IL-1 $\beta$  as well as NaSal mediated effects on the gene HAS1.

**Results:** We show that in FLS mRNA levels for the gene COX-2 increase more than 200-fold in response to IL-1 $\beta$  treatment, whereas COX-1 mRNA levels remain virtually unchanged. We also test a series of eicosanoids and demonstrate that PGE2 is the most potent activator of HAS1. While  $\mu$ mol concentrations of PGI2 are required to activate HAS1, low nmol concentrations of PGE2 are sufficient. In addition, while two thromboxane A2 analogs moderately activated HAS1 at higher concentrations, the lipoxigenase pathway product LTB4 was without effect. A series of COX inhibitors blocked IL-1 $\beta$  induced HAS1 activation. Similarly, sodium salicylate (NaSal) also suppressed IL-1 $\beta$  induced HAS1 activation. Furthermore, EMSA and PGE2 ELISA experiments demonstrate that NaSal completely prevents PGE2 release but does not interfere with NF- $\kappa$ B translocation (data not shown).

**Conclusions:** Prostaglandins are among the most potent activators of HAS1 and the effect of IL-1 $\beta$  on HAS1 is mediated by prostaglandins. Furthermore, NaSal is a potent suppressor of HAS1 activation. The effect of IL-1 $\beta$  on HAS1 is mediated through the activation of COX-2. The observed effect of NaSal is not due to the inhibition of NF- $\kappa$ B activity but to the inhibition of prostanoid syntheses. Furthermore, we demonstrate that among the tested eicosanoids, PGE2 is the most potent activator of HAS1 and that the effect of IL-1 $\beta$  on HAS1 is mediated through this lipid. The demonstration that among the HA encoding genes only HAS1 can be readily activated by prostaglandins further supports our hypothesis that HAS1 takes part in inflammatory processes associated with RA.

## QUINACRINE AND CHLOROQUINE: EFFECTS ON MATRIX METALLO-PROTEINASES IN LEUKOCYTES

Ch. Pollaschek, K. M. Stuhlmeier

Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna, Austria

**Objective:** Macrophages play an important role in rheumatoid arthritis (RA). RA is a disease characterized by the successive accumulation of leucocytes resulting in subsequent destruction of affected joints. Activation of matrix metallo-proteinases (MMPs) is vital for many physiological as well as many pathological events owing to the essential role of MMPs in cell migration. Quinacrine (mepacrine) has been administered to millions of individuals and has been used for decades to successfully treat a series of ailments ranging from malaria to certain forms of rheumatic diseases. Besides being used to treat rheumatoid arthritis (RA), quinacrine and other antimalarials have a long and successful track record in the management of patients with mild and moderate SLE. Despite its well-documented anti-rheumatic properties, quinacrine has never been carefully evaluated. For a variety of reasons and despite the lack of negative RA studies, interest in this drug faded without having exploited its potential optimally. Recently, as a result of reports on its apparent effectiveness for the treatment of Creutzfeldt-Jacob disease, scientific interest has again focused on this drug with its exceptional safety record. Here we analyze the effectiveness of quinacrine as an inhibitor of MMP activation in leukocytes and perform studies as to the mode of action.

**Methods:** Leukocytes were isolated and treated with quinacrine with or without PMA. ELISAs and RT-PCR were used to monitor MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-8 production at the mRNA and the protein level.

**Results:** Quinacrine suppresses PMA induced MMP-1 release in MNC in a dose and time dependent manner. As demonstrated by RT-PCR experiments, quinacrine down-regulates induced as well as noninduced steady-state mRNA levels of MMP-1, MMP-2 and MMP-8 but has no effect on MMP-3. Furthermore, the observed inhibition is not due to effects of quinacrine on PLA2 activity. Adding exogenous arachidonic acid to reconstitute the blocked PLA2 signaling pathways did not result in restoration of PMA induced mRNA transcription.

**Conclusion:** The observed inhibition of MMP by quinacrine might account for part of the immunosuppressive action of quinacrine noted in the past. In addition, our data indicate that quinacrine but not chloroquine has the potential to be a potent inhibitor of MMPs. Major resources have been devoted to finding ways to control unwanted MMP activation and, although there are compounds that reportedly can suppress MMP activation, quinacrine seems to stand out due to its outstanding safety record. Therefore, it might be a worthwhile endeavor to investigate the structural requirements for the observed phenomenon with the objective of designing more potent derivatives of quinacrine.

## B-CELLS ARE POTENT STIMULATORS OF ENDOSTEAL BONE FORMATION IN INFLAMMATORY ARTHRITIS

K. Polzer, S. Hayer, B. Tuerk, J. Smolen, G. Schett

Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Vienna

**Background:** Inflammatory arthritis can destroy the entire cortical bone barrier, which leads to exposure of bone marrow to synovial tissue followed by generation of bone marrow infiltrates. These mononuclear cell infiltrates, which separate the bone marrow from synovial tissue, mainly consists of B-cells [1]. The observation in clinical studies, for example treatment of RA patients with rituximab, indicates that depletion of B-cells from RA patients results in a significant therapeutic effect, suggesting that B-cells can play an important role in disease pathogenesis [2]. However the exact role of the B-cells of the disease process has not been established yet and may extend to mechanisms independent from autoantibody production.

**Methods:** To analyze the role of the B-cells in the pathology of inflammatory arthritis, hTNFg mice, an established animal model for arthritis, were interbred with Brutons tyrosine kinase (Btk) knock-out mice, which show a developmental defect of B-cells. Offspring of four different genotypes (WT, Btk $^{-/-}$ , hTNFg and Btk $^{-/-}$ -hTNFg) were analyzed for clinical and histological signs of arthritis. Areas of inflammation were evaluated with H&E-stained sections, bone erosion was quantified by TRAP-stained sections of hind paws. Osteoid formation

by osteoblasts was visualized on plastic sections of paws.

**Results:** There was no distinction in the clinical course of arthritis between hTNFg and Btk<sup>-/-</sup>-hTNFg mice. Histological examination of inflammation and bone erosion in the hind paws showed no difference in hTNFg and Btk<sup>-/-</sup>-hTNFg mice. Btk<sup>-/-</sup> hTNFg mice developed bone marrow infiltrates with smaller extent and a reduced number of B cells and showed hardly bone formation. The number of osteoblasts at endosteal sides was reduced compared to hTNFg mice.

**Conclusion:** These results indicate that bone formation at endosteal regions next to bone marrow infiltrates is driven by B-cells. This leads to the assumption that B-cell attempt to counterregulate the process of bone resorption by recruitment of osteoblasts.

**References:**

- Görtz B, Hayer S, Redlich K, Zwerina J, Tohidast-Akrad M, Tuerk B, Hartmann C, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. Arthritis induces lymphocytic bone marrow inflammation and endosteal bone formation. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 990–8.
- Panayi GS. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis—clinical experience. *J Rheumatol* 2005; 73 (suppl): 19–24; discussion 29–30.

**DIMINISHED TGF-β2 PRODUCTION LEADS TO INCREASED EXPRESSION OF A PROFIBROTIC PROCOLLAGEN-α2 TYPE I mRNA VARIANT IN EMBRYONIC FIBROBLASTS OF UCD-200 CHICKENS, A MODEL FOR SYSTEMIC SCLEROSIS**

M. Prelog, P. Scheidegger\*, G. Wick, R. Sgonc

Division of Experimental Pathophysiology, Biocentre, Innsbruck Medical University, Austria; \*Universitätsspital Zuerich, Switzerland

**Objective:** In a previous ex vivo study we have identified an α2(I)-mRNA variant, that is increased during early, acute scleroderma-like disease in University of California at Davis line 200 (UCD-200) chickens. This α2(I)-mRNA transcript is represented by a 115bp band in RNase protection assays (RPA), whereas the expected band is 180 bp in size. The aim of the present study was to investigate the influence of cytokines on the expression of these two α2(I)-mRNA variants.

**Methods:** Chicken embryonic fibroblasts (CEF) of UCD-200 and normal White Leg-

horns (NWL) were grown in monolayer or 3-dimensional collagen gels. Procollagen-mRNA expression was analyzed by RPA, proliferation by <sup>3</sup>H-thymidine incorporation. TGF-β1 and TGF-β2 in culture supernatants was measured by ELISA.

**Results:** In collagen gels, UCD-200-CEF expressed 7.2 times more of the smaller profibrotic α2(I)-mRNA variant than NWL-CEF, the latter lacking the 115 bp band in – the less physiologic – monolayers completely. TGF-β1 stimulated the proliferation of UCD-200-CEF, but not NWL-CEF. The 115/180 bp ratio was increased by TGF-β1 in both, NWL- and UCD-200-CEF. TGF-β2 and TGF-β3 reduced the expression of the profibrotic α2(I)-mRNA in UCD-200-CEF to the same levels seen in healthy control NWL-CEF. Moreover, TGF-β2 also reduced the 180 bp transcript in UCD-200 and NWL-CEF, whereas TGF-β3 reduced the 180 bp band only in NWL, but not in UCD-200-CEF. Interestingly, analysis of cell culture supernatants revealed that NWL-CEF produced 4.1 times more TGF-β2 than UCD-CEF.

**Conclusions:** We could show that TGF-β2 reduces the expression of a profibrotic α2(I)-mRNA variant in UCD-200-CEF. The constitutive overproduction of this α2(I)-mRNA variant and diminished TGF-β2 synthesis found in untreated UCD-200-CEF suggest that TGF-β2 can act as an antifibrotic cytokine and might be a key player during fibrosis onset. These results also may shed some light on the contradictory reports on TGF-β2 in human SSC.

Supported by the Austrian Science Fund project no. 14466.

**META-ANALYSE VON DIACEREIN IN DER THERAPIE DER OSTEOARTHRITIS**

B. Rintelen, C. Fassl, J. Sautner, I. Andel, K. Neumann\*, B. F. Leeb

NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-klinikum NÖ, Stockerau; \*E. I. S. GmbH Executive Information Service Wien

**Objective:** Ziel der Untersuchung war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diacerein (DIA) bei Osteoarthritis auf der Basis einer Meta-Analyse von publizierten kontrollierten klinischen Prüfungen zu beurteilen.

**Methodik:** Nach Literaturrecherche in drei Datenbanken (PubMed, Medline, Embase)

erfolgte eine strukturierte Analyse der verfügbaren Publikationen nach Gelenkbefallmuster, Studiendesign, Anzahl der eingeschlossenen Patienten und nach den untersuchten Parametern. Unpublizierte Studienreports waren ebenso verfügbar. Ein detaillierter statistischer Analyseplan wurde unter geblindeten Bedingungen zu Beginn der Untersuchung erstellt. Die Qualität der einzelnen Untersuchungen wurde von 2 unabhängigen Experten beurteilt und der Jadad-Score ermittelt. Alle Studien wurden auch hinsichtlich der Heterogenität der primären Variablen zu Studienbeginn beurteilt. Glass scores (standardisierte Mittelwertdifferenzen) wurden berechnet und hinsichtlich „small sample size bias“ nach der Exact-Methode korrigiert. Die gepoolten Ergebnisse wurden mittels inverser Normal-Methode (Signifikanz-Niveau p < 0,05) unter Einsatz von exakten Weighting-Techniken beurteilt. Weiters erfolgten eine Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse, sowie Global alpha risk-Abschätzung per Bonferroni-Holm-Prozedur. Soweit möglich erfolgte die statistische Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Generell erfolgt die Auswertung getrennt nach Medikationsphase und, wo möglich, nach der Posttherapiephase. Die Variablen, die zur Auswertung herangezogen wurden, waren Schmerz (visual analogue scale), Funktion (WOMAC bzw. vergleichbare Scores), Zusatzmedikation mit Analgetika oder NSAIDs, sowie Patienteneinschätzung der Effektivität und Verträglichkeit.

**Resultate:** In diese Meta-Analyse wurden schließendlich 19 RCTs mit insgesamt 2637 Patienten eingeschlossen. Der mittlere Jadad-Score (0 = schwach; 5 = exzellent) der Publikationen lag bei 3,2. Am Ende der aktiven Medikationsphase konnten eine statistisch signifikante Überlegenheit von DIA gegenüber Placebo in Hinblick auf die Schmerzreduktion und gleiche Effektivität wie NSAIDs festgestellt werden. Ein bis drei Monate nach der Medikationsphase war DIA sowohl Placebo als auch NSAIDs signifikant überlegen, ein Beleg für den carry-over-Effekt der SYSADOA. In Hinblick auf Funktion war DIA während der Behandlungsphase signifikant besser wirksam als Placebo, was während der Nachbeobachtungsphase auch gegenüber NSAIDs festzustellen war. Keine Unterschiede waren hinsichtlich der Frequenz und Menge der nötigen Begleitmedikation zwischen DIA, Placebo und NSAIDs festzustellen, nach Beendigung der Therapie war signifikant mehr Begleitmedikation bei primär NSAID-behandelten Patienten erforderlich. Die Patienteneinschätzung der Effektivität von DIA war signifikant besser als von Placebo und etwas überraschend auch gegenüber



NSAIDs. Die Einschätzung der Verträglichkeit durch die Patienten ergab Überlegenheit von Placebo gegenüber DIA und Unterlegenheit von NSAIDs gegenüber DIA.

**Konklusion:** Im Rahmen dieser Meta-Analyse zeigte sich Überlegenheit von DIA gegenüber Placebo hinsichtlich Effektivität und Äquipotenz von DIA im Vergleich zu NSAIDs. Darüber hinaus konnte der carry-over-Effekt bestätigt werden und auch die gute Verträglichkeit der Substanz im Vergleich zu NSAIDs.

Diese Untersuchung wurde von TRB-Chemica finanziell unterstützt.

## THE SDAI DISEASE ACTIVITY CATEGORIES REVISED

B. Rintelen, J. Sautner, I. Andel, T. Nothnagl, B. F. Leeb

Lower Austrian Center for Rheumatology, HUMANIS Klinikum Lower Austria, Stockerau

**Background:** We have found recently that despite a high degree of congruence between the absolute values, disease activity categorizing according to the DAS28 (Disease Activity Score including a 28 joint count), namely the EULARC (EULAR response criteria), and the SDAI (Simplified Disease Activity Index) is highly significantly incongruent [1]. Our impression was to reduce the threshold for low disease activity according to the SDAI from 20 to 10, for high DA from 40 to 25 to achieve congruence between the EULARC and the SDAI activity criteria (SDAIC).

**Objectives:** To establish revised limits of disease activity categories according to the SDAI in order to achieve congruence with the EULARC on a group level.

**Methods:** One-hundred and sixty Rheumatoid Arthritis (RA) out-patients were assessed cross-sectionally applying the DAS28 and the SDAI. Patients were categorized according to the original SDAI Criteria (SDAICorig) and the EULARC. Subsequently we calculated the corresponding mean SDAI for the pt-group in moderate disease activity according to the EULARC. This mean SDAI amounted to 15.85 ( $\pm$  6.42) Taking the mean  $\pm$  1 STD resulted in a range of 22.27 to 9.43. Rounding these numbers resulted in the following proposed revised SDAIC (SDAICrev): 0 to 9 low disease activity, > 9 to < 22 moderate disease activity, and > 22

high disease activity. These SDAICrev were applied in 570 RA out-patients seen in 2004 and compared to the respective EULARC and SDAIorig. Statistical evaluation was carried out by calculating the Kolmogorov-Smirnov- (KS-) accommodation, by comparing mean values, by the Wilcoxon rank-test and the analysis of correspondence.

**Results:** In the 570 patients the mean SDAI for the group in moderate disease activity as defined by the EULARC amounted to 15.33 ( $\pm$  6.09). DAS28 and SDAI levels were highly significantly correlated. SDAICorig in contrast to the EULARC were as expected not normally distributed with marked a shift to the low disease activity category. DA (Z = 10.15 vs. 5.9). Categorizing patients due to the SDAICrev revealed a similar distribution as categorizing due to EULARC (Z = 6.2). Applying the Wilcoxon rank-test a significant difference between SDAICorig and the EULARC was seen ( $p < 0.001$ ), whereas no significant difference was found between SDAICrev and the EULARC ( $p = 0.04$ ) Analysis of correspondence resulted in a significant difference between the SDAICorig and the EULARC ( $r = -0.467$ ,  $p < 0.001$ ), whereas the EULARC and the SDAICrev were significantly corresponding ( $r = 0.661$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** SDAICrev proved to be in congruence with the EULARC on a group level. Applying those disease activity categories may enhance the SDAI's applicability in daily practice as well as in clinical trials.

### References:

1. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity measurement of Rheumatoid Arthritis. Comparison of the SDAI and the DAS28 in daily routine. *Arthritis Rheum (Arthr Care Res)* 2005; in press.

## EMPFEHLUNGEN ZUR NSAR-THERAPIE – ERSTE ERFAHRUNGEN MIT EINEM DELPHI-PROZESS IN ÖSTERREICH

B. Rintelen, J. Sautner, M. Herold\*, B. F. Leeb  
HUMANIS Klinikum NÖ, Stockerau,  
\*Medizinische Universität Innsbruck

**Background:** Delphi-Prozesse sind international etablierte Tools zur Konsensusfindung. Anlässlich der Diskussion um die Risiken der NSAR-Therapie wurde dieser Mechanismus zur Konsensusfindung erstmals in Österreichs Rheumatologie angewendet.

**Objective:** Ziel war es, Konsensus einer österreichischen Expertengruppe hinsicht-

lich Empfehlungen zur Therapie mit NSAR herzustellen, der in zehn Schlüsselsätzen münden sollte.

**Methodik:** Anlässlich der rheumatologischen Wintertagung in Seefeld (Jänner 2005, Leitung MH) wurde der Delphi-Prozess den anwesenden Experten vorgestellt und Übereinstimmung hinsichtlich des Ablaufes erzielt. Als erster Schritt wurden von den einzelnen Teilnehmern zehn Empfehlungen via e-mail an die zentrale Redaktionsstelle (BR, BFL) übermittelt. Nach redaktioneller Überarbeitung (Vereinigung sinngemäß gleichlautender Sätze zu einem Vorschlag) dieser Sätze erfolgte die Rücksendung von insgesamt 147 Empfehlungen an die Teilnehmer, die nun nur noch aus diesen Empfehlungen jeweils 10 auswählen konnten. Als angenommen sollte eine Empfehlung gelten, wenn über 50% der Teilnehmer diese ausgewählt hatten, nicht genannte Empfehlungen waren zu eliminieren.

**Resultate:** Der Zeitraum zur Durchführung des Delphi-Prozesses betrug insgesamt drei Monate (Jänner–April 2005). Die durchschnittliche Beteiligung der 16 Experten an den einzelnen Runden lag bei 90%. Insgesamt waren sechs e-mail-Durchläufe nötig, um die zehn zu ermittelnden Empfehlungen herauszufiltern. Im ersten Durchlauf wurden 67 Empfehlungen (46%) ausgeschieden, aber keine ausgewählt. Bereits im zweiten Durchlauf wurden 7 Empfehlungen angenommen und weitere 26 (32,5%) ausgeschieden. Durch die dritte Runde konnte kein weiterer Schlüsselsatz ermittelt, aber weitere 20 ausgeschieden werden. Im vierten Durchlauf wurden 2 weitere Empfehlungen fixiert, zur Auswahl blieben 8 Sätze, um die zehnte Empfehlung auszuwählen. Da die fünfte Runde ohne Festlegung blieb, war es dem sechsten Durchlauf vorbehalten, die letzte Empfehlung aus verbleibenden 4 nach Runde fünf festzulegen.

**Konklusion:** Der Delphi-Prozess war hinsichtlich des gesetzten Zieles erfolgreich, auch der nötige Zeitraum kann als durchaus überschaubar angesehen werden. Die Beteiligung an den sechs nötigen Runden war konstant hoch.

1. NSAR sind ein unverzichtbarer Bestandteil in der Therapie schmerzhafter Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates und sind im Kontext des Stufenschemas der WHO (Stufen 1 u. 2) zur Schmerzbehandlung u. Entzündungshemmung anzuwenden.

2. Unerwünschte Nebenwirkungen werden bei etwa 5% der Patienten unter NSAR beobachtet und betreffen vorwiegend Störungen im oberen und unteren Gastrointestinal-

trakt, Störungen der Nierenfunktion mit Wasserretention, Ödemneigung und Blutdruckanstieg, Störungen der Leberfunktion und der Hämoese, sowie allergische Reaktionen.

3. Bei unzureichender Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeit eines NSAR ist der Wechsel auf ein Präparat aus einer chemisch anderen NSAR-Gruppe indiziert, die gleichzeitige Gabe zweier unterschiedlicher NSAR ist zu unterlassen.

4. Mögliche Interaktionen von NSAR mit anderen Medikamenten, z. B. mit Antikoagulantien, Lithium, orale Antidiabetika, Digoxin, Aminoglykosiden, Antihypertensiva, Diuretika, sind bei der Verordnung und im Therapieverlauf zu beachten.

5. COX-2-selektive Substanzen werden seit wenigen Jahren als Coxibe bezeichnet und zeigen im Vergleich zu nicht-selektiven klassischen NSAR signifikant weniger Nebenwirkungen am oberen und unteren Gastro-Intestinal-Trakt.

6. Risikofaktoren für schwerwiegende GI-Toxizität sind höheres Lebensalter, höhere NSAR-Dosen, Anamnese von Magenblutungen/ULzerationen, gleichzeitige Einnahme von Kortikosteroiden oder Acetylsalicylsäure, Antikoagulation, und kardiovaskuläre Erkrankungen. Nikotin- und Alkoholabusus sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Bei Vorliegen dieser Risikofaktoren sollte eine Primärprophylaxe mit Misoprostol (400 µg/die) oder einem PPI in prophylaktischer Dosierung oder Famotidin (2 x 40 mg/die) erfolgen. Nur für Misoprostol sind protektive Effekte distal des Duodenums beschrieben.

7. Bei erhöhtem renalem Risiko (Niereninsuffizienz, hohes Alter, Salz- oder Volumenmangel, Leberzirrhose, Herzinsuffizienz) sollten NSAR nur bei absoluter Notwendigkeit, zeitlich begrenzt, in niedrigst notwendiger Dosis verwendet werden; dabei sind prinzipiell NSAR mit einer HWZ unter 4 h zu verwenden.

8. Coxibe sollten bei KHK, Z. n. Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen wegen des möglicherweise erhöhten Risikos für ischämische Ereignisse nicht eingesetzt werden.

9. Eine vorbestehende niedrigdosierte Acetylsalicylsäure-Therapie (oder andere thrombozytenaggregationshemmende Therapie), aus kardiovaskulärer Indikation, soll unter NSAR weitergeführt werden.

10. Vor Therapiebeginn haben Kontraindikationen (Überempfindlichkeit / Allergie gegenüber Produkt, aktive peptische Ulzeration oder gastrointestinale Blutung, mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung, fortgeschrittene Nierenerkrankung (Clearance

< 30 ml/min), letztes Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit, anamnestisch asthmatische Anfälle, Urtikaria, Rhinitis, welche möglicherweise durch Salicylate / NSAR ausgelöst wurden, entzündliche Darmerkrankung, schwere dekompensierte Herzinsuffizienz ausgeschlossen zu werden.

Die Autoren danken H. P. Brezinschek, H. Bröll, Ch. Czerwenka, G. Eberl, W. Halder, M. Herold, J. Herrmann, P. Knoflach, F. Mayrhofer, E. Mur, M. Schirmer, J. Sautner, W. Siegmeth, U. Stuby, A. Studnicka-Benke, E. Wagner für die Teilnahme am Delphi-Prozess.

## COMBINATION TREATMENT OF RAT ADJUVANT-INDUCED ARTHRITIS WITH METHOTREXATE, PROBIOTIC BACTERIA ENTEROCOCCUS FAECIUM, AND SELENIUM

J. Rovenský<sup>1</sup>, K. Švik<sup>1</sup>, R. Ištók<sup>1</sup>, L. Ebringer<sup>2</sup>, M. Ferencík<sup>3</sup>, M. Stancíková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, <sup>2</sup>Institute of Cell Biology, Faculty of Science, Bratislava, <sup>3</sup>Institute of Immunology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

The effects of the probiotic bacteria *Enterococcus faecium* (EF) and selenium were studied on methotrexate (MTX) treatment in rats with adjuvant arthritis. Arthritic rats were treated orally with the following substances: lyophilized EF (15 mg/kg/day, 5 days a week), sodium selenite pentahydrate (Sse: 0.050 mg/kg containing 0.015 mg/kg selenium, 5 days a week), MTX (0.6 mg/kg/week), and their combinations for the period of 50 days from adjuvant application. Levels of serum albumin, serum nitrite/nitrate concentrations, hind paw swelling, arthrogram scores, whole-body bone mineral density (BMD), and bone erosions were evaluated as markers of inflammation and destructive changes associated with arthritis. Long-term preventive treatment with low-dose MTX significantly inhibited the markers of both inflammation and arthritis. EF or Sse when administered single or in combination had no significant effect on the given parameters in arthritic rats. EF, but not Sse, potentiated the beneficial effects of MTX, which resulted in a more significant reduction of hind paw swelling, arthrogram scores, and whole-body BMD decrease. EF also had a tendency to improve the effect of MTX on serum albumin and nitrite/nitrate concentrations. Our

results indicate that EF may increase the preventive effect of MTX treatment in rat adjuvant arthritis by improving its anti-inflammatory and antiarthritic effects.

## ÄNDERUNGEN DES SERUM-COMP-WERTS KORRELIEREN MIT SIGNIFIKANTER ÄNDERUNG VON BEWÄHRTEN SEROLOGISCHEN ENTZÜNDUNGSPARAMETERN

E. Russe, W. Klotz, M. Herold

Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung:** Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) ist ein stabilisierendes nicht-kollagenes Knorpelmatrix-Protein, das sowohl im Rahmen von physiologischen Knorpelbelastungen als auch bei pathologischen Knorpel- und Knorpelabbauprozessen an die Synovialflüssigkeit abgegeben wird und auch im Serum in meßbaren Konzentrationen nachgewiesen werden kann. Hohe Serumkonzentrationen von COMP werden als Zeichen eines vermehrten Knorpelabbaus interpretiert [1]. Entgegen den theoretischen Erwartungen zeigen bisher vorliegende Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) jedoch keine Korrelation zwischen Serum-COMP-Werten und klinischen [2] oder serologischen Markern des Knorpelabbaus.

**Methoden:** Aus allen seit Jänner 2002 im Rheumalabor routinemäßig bestimmten COMP-Werten (2412 Proben von 1873 Patienten) wurden von Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen und mehreren COMP-Werten jene Wertepaare (n = 170) ausgesucht, die die höchsten COMP-Differenzen aufwiesen und bei denen Werte für BSG, CRP und IL-6 vorlagen, die im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung bestimmt worden waren. In Vorbereitung auf die Datenauswertung wurden in aufwendigen Verfahren prospektiv die intraindividuelle sowie die meßtechnisch bedingte Schwankung der Serum-COMP-Werte evaluiert. Für alle COMP-Bestimmungen wurde der gleiche kommerziell angebotene ELISA verwendet (AnaMar Medical AB, Lund, Schweden). Die statistische Auswertung der Reproduzierbarkeit erfolgte bei Statisticon AB (Uppsala, Schweden).

**Resultate:** Trotz präziser Arbeitstechnik im Labor ergab sich eine hohe assaybedingte Streubreite. Eine Änderung der Serum-COMP-Konzentration ist nach unseren wiederholt durchgeführten Messungen ab einem Anstieg von 32 % über oder ab einem Abfall von 24 % unter den Bezugswert als klinisch relevant zu erachten. Unter Einbeziehung dieser laborspezifischen analytischen Streuung der Serum-COMP-Konzentrationen, sowie der Streuung der Akute-Phase-Reaktanten (BSG-Differenz von mindestens 8 mm/h,  $p = 0,037$ ; bei höherer BSG-Differenz  $p = 0,005$ ; oder einer CRP-Differenz von mindestens 1,9 mg/dl,  $p = 0,050$ ; bei höherer CRP-Differenz  $p = 0,036$ ) stimmt die markante Änderung der Serum-COMP-Konzentration mit einer signifikanten Änderung der serologisch meßbaren Entzündungsaktivität überein. Bei IL-6 ist die gleichgerichtete Änderung (IL-6-Anstieg bei ansteigenden COMP-Werten) auch ohne Berücksichtigung einer analytischen Streuung von COMP oder IL-6 signifikant ( $p = 0,040$ ), die Signifikanz steigt jedoch unter Beachtung der analytischen Streuung von COMP ( $p = 0,028$ ).

**Schlussfolgerung:** Serum-COMP-Konzentrationen zeigen hohe interindividuelle Streuungen. Der Nutzen liegt daher weniger in der Verwendung als diagnostischer Marker von Gelenkerkrankungen, sondern vielmehr in der Verlaufsbeobachtung des einzelnen Patienten mit Gelenkschmerzen. Aus chemisch-analytischer Sicht zeigen Serum-COMP-Werte eine relativ hohe Streuung in bezug auf den Konzentrationsbereich, in dem sie gefunden werden. Änderungen des Serum-COMP-Werts, die die laborspezifische analytische Schwankung überschreiten, stimmen gut mit signifikanten Änderungen von bewährten serologischen Entzündungsmarkern wie BSG, CRP und IL-6 überein. COMP kann somit unter Berücksichtigung der hohen analytischen Streubreite als zusätzlicher und routinemäßig einsetzbarer biochemischer Serummarker zur Risikoabschätzung des individuellen Verlaufs einer chronischen Gelenkerkrankung (besonders in der Frühphase) sinnvoll eingesetzt werden, um eine rasche und irreversible Knorpelzerstörung möglichst frühzeitig erkennen und dieser effizient entgegenwirken zu können. Unsere Ergebnisse bestätigen somit nicht nur die theoretische Sinnhaftigkeit des COMP-Tests, sondern auch die Verwertbarkeit im klinischen Alltag.

**Literatur:**

1. Saxne T, Heinegard D. Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 583-91.
2. Wislowska M, Jablonska B. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 278-84.

VERMINDERTE AORTENELASTIZITÄT BEI EINEM 14 JAHRE ALTEN MÄDCHEN MIT TAKAYASU-ARTERITIS

M. Sailer-Höck<sup>1</sup>, D. Baumgartner<sup>1</sup>, Ch. Baumgartner<sup>4</sup>, T. Trieb<sup>2</sup>, I. Gassner<sup>1</sup>, M. Schirmer<sup>3</sup>, L. B. Zimmerhackl<sup>1</sup>

Universitätsklinik für <sup>1</sup>Kinder- und Jugendheilkunde, <sup>2</sup>Radiologie und <sup>3</sup>Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, <sup>4</sup>Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technologie, Innsbruck

Die Takayasu-Arteriitis ist eine sehr seltene chronisch entzündliche Vaskulitis der Aorta und ihrer großen Äste. Ca. 20% der Patienten mit Takayasu-Arteriitis sind jünger als 20 Jahre.

Wir berichten über ein 14 Jahre altes irakisches Mädchen, das mit einer 3-jährigen Anamnese von Schwäche, Gewichtsverlust, thorakalen und abdominalen Schmerzen, sowie zunehmender Claudicatio intermittens zur Aufnahme kam. Neben erhöhten Entzündungsparametern fand sich im Thorax-Röntgen ein erweiterter Aortenbogen. Echokardiographie und MRI zeigten eine Dilatation des Bulbus Aortae und Aortenbogens mit deutlicher Aortenwandverdickung sowie verminderte Durchmesser der Aorta abdominalis und beider Arteriae subclaviae, vereinbar mit der Diagnose einer Takayasu-Arteriitis.

Die elastischen Eigenschaften der Aorta wurden mittels M-Mode-Echokardiographie und oszillometrischer Blutdruckmessung bestimmt. Es fand sich eine erhöhte Steifigkeit der Aorta ascendens (Steifigkeitsindex 9,6; normal 3,5 ± 1,3) und descendens. Unter einer medikamentösen Therapie mit Prednisolon und Azathioprin erholte sich die Patientin rasch, die Entzündungsparameter normalisierten sich innerhalb von 3 Wochen. Die Aortenelastizitätsparameter änderten sich im Kurzzeitverlauf jedoch nicht.

Obwohl die Takayasu-Arteriitis in Mitteleuropa eine sehr seltene Erkrankung ist, sollte man gerade bei Patienten mit unklarer systemischer Symptomatik und hohen Entzündungsparametern an diese Diagnose denken. Aortenelastizitätsparameter sind für die Verlaufsbeobachtung und das Therapiemonitoring hilfreich.

**Literatur:**

1. Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for

- classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129.
2. Baumgartner D, Baumgartner C, Matyas G et al. Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 730.
  3. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1793.

Online publiziert: *Europ J Pediatr* 2005; 7, 26.

COMPARISON OF M-SACRAH (MODIFIED SCORE FOR THE ASSESSMENT AND QUANTIFICATION OF CHRONIC RHEUMATOID AFFECTIONS OF THE HANDS) WITH AUSCAN (AUSTRALIAN/CANADIAN OSTEOARTHRITIS HAND INDEX)

J. Sautner, I. Andel, B. Rintelen, B. F. Leeb

2nd Dept. of Medicine, HUMANIS Klinikum Lower Austria, Stockerau

**Objectives:** This study aimed at the comparison of the Modified Score for the Assessment and Quantification of Chronic Rheumatoid Affections of the Hands (M-SACRAH) [1] with the Australian/Canadian osteoarthritis hand index (AUSCAN) [2]. Both health status measures have been designed to assess functional status, stiffness and pain in patients suffering from hand osteoarthritis (HOA). Both are validated, self-administered patient questionnaires, although they differ in format, compass and arrangement of questions.

**Methods:** 59 patients (51 female), age 58.3 (1.1) years, mean disease duration 40 (10) months, fulfilling the American College of Rheumatology (ACR) clinical criteria for HOA, gave their written informed consent to participate in this comparison study. When attending the outpatient clinic of the 2nd Department of Medicine, Humanisklinikum Stockerau, these patients completed the AUSCAN-VAS consisting of 15 visual analogue scales (VAS) as well as the M-SACRAH consisting of 12 VAS in random order. Additionally the patient's and the physician's global assessment (PatGA and PhysGA) were obtained. **Statistics:** Correlations of continuous variables were performed using the Spearman rank correlation test. Results are presented as mean (standard error) for continuous variables.

**Results:** AUSCAN amounted to 43.1 (3.5). Its subgroups, e.g. AUSCAN Pain amounted to 42 (3.7), AUSCAN Stiffness to 55.4 (4.6) and AUSCAN Function to 42.3 (3.9). M-SACRAH amounted to 37.4 (2.9). The subgroups, e.g. M-SACRAH Function amounted to 22.8 (2.7), M-SACRAH Stiffness to 44.9 (3.6) and M-SACRAH Pain to 44.4 (4). The overall score results correlated statistically significantly:  $r_2 = 0.85$  ( $p < 0.0001$ ). The same, the single domains correlated significantly: pain:  $r_2 = 0.71$  ( $p < 0.0001$ ), function:  $r_2 = 0.7$  ( $p < 0.0001$ ) and stiffness:  $r_2 = 0.71$  ( $p < 0.0001$ ). The three items, which are identical in both scores also correlated significantly:  $r_2 = 0.89$  ( $p < 0.0001$ ) for "pain at rest",  $r_2 = 0.65$  ( $p < 0.0001$ ) for "turning the water tap" and  $r_2 = 0.74$  ( $p < 0.0001$ ) for "doing up buttons".

**Conclusion:** Despite a different scope and prioritization of questions, a significant correlation of these two scores evaluating HOA patients could be demonstrated. We conclude that both scores are equivalently valuable for the assessment of health status in this group of patients.

**References:**

1. Sautner J, Andel I, Rintelen B, Leeb BF. Development of the M-SACRAH, a modified, shortened version of SACRAH (Score for the Assessment and Quantification of Chronic Rheumatoid Affections of the Hands). *Rheumatology* 2004; 43: 1409–13.
2. Bellamy N, Campbell J, Haraoui B et al. Clinimetric properties of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index: an evaluation of reliability, validity and responsiveness. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002; 10: 863–9.

SERUM CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (SCOMP) MAY BE A USEFUL MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS (PSA) AND SPONDYLITIS ANKYLOSANS (SPA)

M. Skoumal<sup>1,2</sup>, G. Haberhauer<sup>1</sup>, A. Fink<sup>3</sup>, A. Steiner<sup>3</sup>, A. Dunky<sup>4</sup>, I. Wottawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden in Kooperation mit der Donauuniversität Krems, <sup>2</sup>Rheumasonderkrankenanstalt der SVA der gewerblichen Wirtschaft, Baden, <sup>3</sup>Dermatologische Abteilung und <sup>4</sup>5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Wilhelminen-Spital, Wien

**Background:** COMP is a pentameric protein of five identical disulfide-linked subunits

and belongs to the thrombospondin family of proteins. It is proposed to be a marker of cartilage degradation in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. sCOMP has been described as valuable parameter for disease activity in rheumatoid arthritis, even as prognostic factor for radiological progression within five years.

**Objective:** The aim of our study was to prove sCOMP as a marker for disease activity in patients with active PsA and in SPA patients with peripheral joint involvement.

**Methods:** Serum levels of COMP were measured in 23 patients with PsA and psoriasis vulgaris (m/f: 15/8; age: 47 yrs, duration of disease: 7.1 yrs) and in 30 patients with SPA (m/f: 23/7; age: 36 yrs, duration of disease: 2.4 yrs). Active PsA was defined by a minimum of 2 SJ and CRP levels  $> 20$  mg/dl and could be observed in 9/23 patients. 6/30 SPA patients had peripheral joint involvement. Additionally routine laboratory monitoring and clinical assessment of the disease status (TJC, SJC) were performed. ELISA-tests were used to detect sCOMP levels according to the manufacturers instructions.

**Results:** In our 23 patients with PsA sCOMP levels (U/l) ranged from 6.8–33.0 (median: 10.1), and in the SPA patients from 3.9–15.1 (median: 8.8). Patients with active PsA had COMP levels from 10.9–33.0 (median: 19.0) and SPA patients with peripheral arthritis from 9.5–15.1 (median: 12.7). There was a significant difference between sCOMP levels in PsA and SPA ( $p < 0.01$ ). Patients with active PsA had significantly elevated sCOMP levels ( $p < 0.0001$ ), CRP levels ( $p < 0.001$ ) and ESR ( $p < 0.001$ ) compared with patients with not active disease. In SPA patients elevated sCOMP levels were only found in patients with peripheral joint involvement ( $p < 0.0002$ ). Between the two groups of SPA patients significant differences in laboratory and clinical parameters could not be observed.

**Conclusion:** In our study, sCOMP has been demonstrated as an indicator for disease activity in patients with PsA. It also may reflect cartilage degradation in peripheral joints in patients with SPA. To interpret the implications of our preliminary results with reference to disease activity in patients with PsA and cartilage degradation in SPA further studies are necessary.

**References:**

1. Skoumal M, Haberhauer G, Feyertag J, Kittl EM, Bauer K, Dunky A. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) are elevated in rheumatoid arthritis, but not in inflammatory rheumatic diseases as psoriatic arthritis, reactive arthritis,

- Raynaud's syndrome, scleroderma, systemic lupus erythematosus, vasculitis and Sjögren's syndrome. *Arthr Res Ther* 2004; 6: 73–4.
2. Skoumal M, Kolarz G, Klingler A. Serum levels of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A predicting factor and a valuable parameter for disease management in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 156–61.

SICHERHEITSPROFIL VON INFLIXIMAB BEI ANWENDUNG IM NIEDERGELASSENEN BEREICH

U. Stuby, G. Biesenbach

2. Medizinische Abteilung, Allgemeines öffentliches Krankenhaus Linz

**Einführung:** Infliximab ist ein potentes Biologikum mit auch möglichen Nebenwirkungen. In Oberösterreich gibt es, im Gegensatz zu anderen Bundesländern, keine Abrechnungsmöglichkeit für die Therapie mit Infliximab im nicht-stationären Krankenhausbereich (Tagesklinik, Ambulanz). Um trotzdem die Langzeitanwendung von Infliximab zu sichern, wurde von uns vor 4 Jahren ein Behandlungsprogramm gestartet, in dem niedergelassene Ärzte und Fachärzte in die Behandlung mit Infliximab eingebunden wurden. Ziel der Studie war festzustellen, ob die Sicherheit in der Behandlung mit Infliximab im niedergelassenen Bereich unter fachspezifischer Begleitung gesichert ist.

**Patienten und Methodik:** Patienten und ihre betreuenden Ärzte wurden über alle Aspekte der Therapie mit Infliximab (Indikation, Administration, Infektionen und Allergien) aufgeklärt, die Ärzte speziell in Infusionszubereitung, Infusionsdauer, Monitoring und Notfallmaßnahmen geschult. Der Therapiebeginn erfolgte bei den verschiedenen Indikationen (RA, AS, Crohn) während eines kurzen stationären Aufenthaltes. Die weiteren Infusionen wurden im niedergelassenen Bereich nach Plan und unter regelmäßiger Kontrolle der jeweiligen Fachambulanz fortgeführt. Im Oktober 2004 wurden Fragebögen mit 20 Fragen, die Anwendung von Infliximab betreffend, an 42 niedergelassene Ärzte in Linz und Umgebung gesandt. Von 34 Ärzten wurden die beantworteten Fragebögen (Rücklaufquote 85 %) retourniert. Diese Daten standen zur anonymisierten Auswertung zur Verfügung.

**Ergebnisse:** Bis Oktober 2004 wurden 69 Pat. zwischen 1–42 Mt (21 Mt im Mittel) mit Infliximab behandelt (gesamt 697 Behand-

lungsmo- nate). Insgesamt wurden 487 In- fusionen (14,5 pro Arzt ) verabreicht. Von 5 Ärzten (15 %) wurden insgesamt 7 Neben- wirkungen bei 5 Pat. berichtet: 2 allergische Reaktionen (SAE mit Schocksymptomen, Notfalltherapie oder Krankenhauseinwei- sung) während oder kurz nach der Infusion, 5mal Nausea und Herzbeschwerden ohne eindeutige Allergiesymptome In allen 7 Fäl- len wurde die Therapie beendet. Die Frage: „Haben Sie jemals im Zusammenhang mit anderen Infusionen (z. B. Analgetika, Vit- amine) schwere Nebenwirkungen (SAE) gesehen?“ wurden von 16 Ärzten (47 %) mit Ja beantwortet. Alle Ärzte außer 2 (94 %) schätzen sich als erfahren im Schockmana- gement ein. Die meisten (31/91 %) würden über die Fortführung der Infliximabtherapie nur mit Rücksprache der begleitenden Fach- ambulanz entscheiden. Ebenso viele Ärzte (31/91 %) sehen die Therapie mit Infliximab in ihrer Praxis als sicher an, wenige Ärzte (7/21 %) würden die Infusionsgabe im Krankenhaus bevorzugen.

**Schlussfolgerung:** Die Langzeitgabe von Infliximab in den Ordinationen durch speziell geschulte Ärzte und mit Therapie- begleitung durch eine rheumatologisches oder gastroenterologisches Zentrum er- scheint nach den OO Erfahrungen als sichere und akzeptable Maßnahme zur Sicherung der Langzeittherapie von RA-, SA- und Crohn-Patienten bei entsprechender Indikation.

## <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT DETEKTIERT MIT HOHER SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT EINE SYNOVITIS BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER POLYARTHRITIS UND KORRELIERT GUT MIT DEM DISEASE ACTIVITY SCORE UND SEROLOGISCHEN ENTZÜNDUNGSPARAMETERN

R. Thonhofer, I. Igerc\*, S. Eder, M. Kriess- mayr, U. Thonhofer, P. Lind\*, L. Erlacher

Abteilung für Innere Medizin, Elisabethinen- Krankenhaus Klagenfurt, und \*Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie, PET- CT-Center, Landeskrankenhaus Klagenfurt

**Einleitung:** Die Studie sollte die Einsatzfä- higkeit der 2-(F18)-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose- Positronen-Emissionstomographie-Compu- tertomographie (PET-CT) bei der Detektion von Gelenkentzündungen und der Bestim-

mung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit chronischer Polyarthrit (cP) evaluie- ren.

**Methoden:** In einer prospektiven Studie wurden 14 Patienten mit aktiver cP analy- siert. Die PET-CT-Analyse bestand in einer visuellen Identifikation der Traceraufnahme in die Synovia. Die klinische Untersuchung mit bimanueller Palpation und die Knochen- szintigraphie (BS) dienten als Referenzme- thoden. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem Disease Activity Score 28 mit vier Va- riablen (DAS) und dem C-reaktiven Protein (CRP) gemessen. Die Spearman's-rank-Kor- relation (r) wurde verwendet, um PET-CT- Positivität mit der Anzahl der geschwollenen Gelenke und der globalen Krankheitsaktivi- tät zu korrelieren.

**Resultate:** Insgesamt wurden 448 Gelenke untersucht. 26,1 % aller evaluierten Gelen- ke zeigten eine positive Markierung in der PET-CT-Untersuchung, 25 % wurden in der klinischen Untersuchung als geschwollen gewertet, 23 % wurden in der BS als ent- zündlich aktiv gewertet. Die aktiven Gelenke im PET-CT korrelierten hochsignifikant mit der Anzahl der geschwollenen Gelenke und der BS (p < 0,001). Die Zahl der PET-CT- positiven Gelenke zeigte eine gute Korrela- tion mit dem DAS und eine hochsignifikante mit dem CRP und mit der Anzahl der geschwollenen Gelenke. Verglichen mit der klinischen Untersuchung und serologischen Entzündungsparametern zeigte das PET-CT eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Detektion von synovitischen Gelenksschwel- lungen.

**Schlussfolgerung:** Das PET-CT ist in der Lage, Gelenkentzündungen bei Patienten mit cP nachzuweisen. Es zeigt eine hohe Sensitivi- tät und Spezifität in bezug auf die Detektion von Entzündungsprozessen der Synovia. Es konnte die Fähigkeit des PET-CT zur Dar- stellung der globalen Krankheitsaktivität bei cP-Patienten nachgewiesen werden, da sich eine gute Korrelation mit dem DAS und serologischen Entzündungsparametern zeigte.

### Literatur:

1. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, Green MJ, Veale DJ, Isaacs JD, Emery P. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventio- nal radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2762– 70.
2. Polisson RP, Schoenberg OI, Fischman A, Rubin R, Simon LS, Rosenthal D, Palmer WE. Use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the assessment of synovial volume and glucose metabolism in patients with rheuma- toid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 819–25.
3. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D,

- Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M. Arthritis of the finger joints: a compre- hensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1232–45.
4. Beckers C, Ribbens C, Andre B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Kaiser MJ, Hustinx R, Foidart J, Malaise MG. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 956–64.

## EINE NIEDRIG DOSIERTE METHOTREXAT THERAPIE KANN EINE KORONARE HERZKRANKHEIT VORTÄUSCHEN – EIN FALLBERICHT

R. Thonhofer, M. Kriessmayr, U. Thonhofer, A. Faupl, S. Eder

Elisabethinen-Krankenhaus, Klagenfurt

Eine 52-jährige Patientin wurde vor zwei Jahren aufgrund einer diagnostizierten chronischen Polyarthrit (cP) auf eine Me- thotrexat- (MTX-) Basistherapie eingestellt. Im Rahmen der internistischen Durchunter- suchung konnte bei der Patientin auch ein unauffälliges Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiert werden. MTX in der Dosierung von 20 mg einmal wöchentlich *per os* wurde von der Patientin nebenwirkungsfrei vertragen. In einer Routineuntersuchung zeigte sich bei der anamnestisch beschwerdefreien und klinisch unauffälligen Patientin ein pathologisches EKG. Neben einem kom- pletten Rechtsschenkelblock (RSB) fanden sich ST-Streckenveränderungen (STV), ver- dächtig auf eine koronare Herzkrankheit. Die weitere internistische Abklärung, ein- schließlich Koronarangiographie, erbrachte unauffällige Befunde. Da bei höher dosierten MTX-Therapien kardiale Nebenwirkungen unterschiedlicher Natur auftreten können, wurde die Basistherapie pausiert und eng- maschige EKG-Kontrollen durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, daß sich die STV und der RSB vier Wochen nach Absetzen der MTX-Gabe zurückbildeten. Unter Moni- toring wurde dann die Basistherapie wieder aufgenommen. Erneut zeigten sich bei kli- nisch unauffälliger Patientin die EKG-Ver- änderungen. Da sich bei der Patientin für andere Basistherapien Kontraindikationen ergaben, wurde unter engmaschigen inter- nistischen Kontrollen die MTX-Therapie fortgeführt.

**Diskussion:** Es konnte gezeigt werden, daß auch eine niedrig dosierte MTX-Gabe EKG-

Veränderungen, ähnlich einer KHK, verursachen kann. Diese Aberrationen sind aber in dem hier berichteten Fall ohne klinische Relevanz. Im nunmehr bereits zehnmönatigen Beobachtungsintervall ist die Patientin, trotz der fortbestehenden EKG-Veränderungen, bei fortgesetzter MTX-Therapie, klinisch unauffällig und beschwerdefrei. Die Fortführung der MTX-Basistherapie ist daher nach Ausschluß kardialer Grunderkrankungen und unter engmaschigen klinischen Kontrollen für diesen und ähnliche Fälle als sicher zu bezeichnen.

## HAT DAS HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE BEDEUTUNG ALS EIN OUTCOME-INSTRUMENT IN DER EVALUATION VON PATIENTEN MIT STATIONÄRER REHABILITATION?

E. Wagner

RSKA Baden der NÖGKK, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden, Ludwig Boltzmann Forschungsstelle für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen

**Ziel der Untersuchung:** Wir untersuchten den Wert des Health-Assessment-Questionnaire (HAQ) als Outcome-Instrument eines 3wöchigen multimodalen Heilverfahrens. Bereits im Jahre 1997 wurde die kurzfristige Veränderungssensitivität des HAQ für Übungstherapien verneint [Hazes, van den Ende]. Ob diese Assoziation auch für ein multimodales Heilverfahren der Fall ist, wurde in der vorliegenden Studie überprüft.

**Methoden:** Wir untersuchten 134 Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Alle Patienten erfuhr ein multimodales Heilverfahren mit Bewegungstherapie (einzeln / in der Gruppe), umfassende ergotherapeutische Betreuung inkl. Funktionstraining und Patientenschulung sowie passive physikalische Maßnahmen und psychologische Maßnahmen. Die medikamentöse Therapie wurde – wenn indiziert – adaptiert. Die Aktivitätsparmeter (DAS-Score) und der HAQ-Score sowie die Routinelaborparameter, eine ausführliche klinische Untersuchung wurden bei allen Patienten durchgeführt. Wir untersuchten die Änderungssensitivität des HAQ-Scores innerhalb dieser 3 Wochen.

**Ergebnisse:** Es fand sich keine signifikante Änderung des HAQ-Scores innerhalb der 3 Wochen bei der gesamten Kohorte, unab-

hängig von der absoluten Höhe des HAQ-Scores. Die Änderung war auch nicht abhängig von der Dauer der Erkrankung sowie vom Alter.

**Conclusio:** Der HAQ-Score gibt die Funktionsreserven von Patienten mit rheumatoider Arthritis wider. Durch ein multimodales Heilverfahren können mit dem HAQ objektifizierbare Änderungen des Funktionsstatus bei Patienten mit RA nicht erhoben werden. Wir folgern, daß die Veränderungssensitivität des HAQ nicht ausreichend ist, um die therapeutisch erreichten Veränderungen zu dokumentieren. Offensichtlich geht die Verbesserung der Feinmotorik bzw. mancher grobmotorischer Funktionen wie Gangbild und Ganggeschwindigkeit nicht in die Skala des HAQ-Scores ein – die nur bei einem Teil der beobachteten Patienten durchgeführte Veränderung der Griffstärke zeigte signifikante Verbesserungen innerhalb der 3 Wochen.

## GROWTH FACTOR LEVELS IN CONNECTIVE TISSUE DISORDERS COMPARED TO OSTEOARTHRITIS

B. Yazdani-Biuki, R. I. Brezinschek, K. Brickmann, M. Brodmann\*, E. Pilger\*, W. B. Graninger, H. P. Brezinschek

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, and \*Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz

**Background:** Fibrosis and microvascular occlusion characterize the pathologic findings of systemic sclerosis (SSc) a connective tissue disorder. It has been postulated that this findings are due to the reduced expression of angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF). Interestingly, recent studies have demonstrated elevated VEGF levels in patients with SSc compared to healthy individuals. Moreover, patients with diffuse SSc had higher levels than those with limited cutaneous involvements. Furthermore, it has been reported that VEGF could be involved in the pathogenesis of another connective tissue disease, viz. systemic lupus erythematosus (SLE). Thus, elevated VEGF levels were found in active SLE.

**Objective:** To compare the VEGF plasma levels in different connective tissue disorders with osteoarthritis (OA), a non-autoimmune rheumatic disease.

**Material:** Ten patients with SSc (7 female, 3 male; mean age  $\pm$  SE was  $54 \pm 11$  yrs), twenty patients with SLE (18 female, 2 male;  $45 \pm 9$  yrs) and 55 OA patients (32 female, 23 male;  $57 \pm 13$  yrs) were included in the study. All subjects gave their written, informed consent before participating in the study. Blood was collected by venepuncture from all patients, it was centrifuged for collection of plasma. All plasma samples were stored at  $-20^\circ\text{C}$  and growth factor-levels were analyzed by commercial available Luminex<sup>TM</sup> kit (Human VEGF, EGF, FGF and PDGF Beadmates<sup>TM</sup>, Upstate, NY). A nonparametric ANOVA test was used for statistical analysis (StatView for Windows; SAS Institute Inc. Copyright © 1992–1998; Version 5.0.1). Threshold for significance was  $p < 0.05$ .

**Results:** OA patients had the highest mean  $\pm$  SE level of VEGF ( $106 \pm 12$  pg/ml) followed by SLE and SSc patients ( $58 \pm 9$  and  $44 \pm 13$  pg/ml, respectively). There was a significant decrease in the VEGF-levels in patients with SSc compared to OA ( $p = 0.01$ ). The plasma levels of PDGF were significantly elevated only in OA patients compared to SLE ( $12.403 \pm 572$  pg/ml vs.  $9651 \pm 868$  pg/ml;  $p = 0.05$ ) but not in SSc patients ( $10.096 \pm 1.360$  pg/ml). In contrast, there was no significant difference in the EGF- and FGF-levels. Thus, the mean $\pm$ SE level of EGF was  $56 \pm 15$  pg/ml in SLE patients,  $49 \pm 8$  pg/ml in OA and  $35 \pm 9$  pg/ml in SSc patients. Similarly, FGF was higher in SLE-patients ( $42 \pm 10$  pg/ml) followed by OA and SSc patients ( $36 \pm 3$  and  $31 \pm 5$  pg/ml, respectively).

**Conclusion:** Our results indicate that patients with connective tissue disorders have diminished levels of VEGF compared to a non-autoimmune rheumatic disease. No significant difference in the plasma levels of growth factors was found between SLE and SSc.

## SUPERANTIGEN-LIKE SELECTION OF B-CELLS IN RA-SYNOVIAL TISSUE

B. Yazdani-Biuki<sup>1</sup>, R. I. Brezinschek<sup>2</sup>,  
K. Brickmann<sup>1</sup>, W. B. Graninger<sup>1</sup>,  
P. E. Lipsky<sup>3</sup>, H.-P. Brezinschek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, <sup>2</sup>Division of Hematology / University Hospital Graz; <sup>3</sup>NIAMS, NIH, Bethesda, MD, USA

**Objective:** To determine the impact of selection on B-cells in RA synovial tissue.

**Methods:** A single cell PCR technique was used to analyze genomic DNA from individual peripheral blood and synovial tissue B-cells from a patient with RA. According to the surface expression, B-cells were grouped into IgM<sup>+</sup>/IgD<sup>+</sup> and IgM<sup>+</sup>/IgD<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> cells. In addition, a third group of B-cells was found in the synovial tissue, characterized by the IgM<sup>++</sup>/IgD(+) expression. Individual B-cells in each group were directly sorted into 96well plates and genomic DNA was analyzed for rearranged Ig genes. Since the majority of synovial B-cells utilize VH3 family members, only B-cells using one of the 22 members of this family was analyzed.

**Results:** A total of 1196 B-cells were sorted and rearranged VH3-products were obtained from 136 wells (11.4%). In the peripheral blood naïve B-cell repertoire VH3-23 and VH3-30 were over represented (6/31 and 8/31, p = 0.002, respectively). In the naïve B-cell population of the synovial tissue VH3-23 was found more often than expected, viz. (12/34, p = 0.002) and was almost twice as often found than in the peripheral blood (35% vs. 19%). VH3-30 that dominated the naïve B cell population in the peripheral blood was reduced in the synovial tissue IgM/IgD double positive population (26% vs. 3%) but was significantly increased in the double negative subsets (1/34 vs. 7/23, p = 0.003; respectively). In contrast VH3-23 that was found most often in the synovial tissue naïve population almost diminished in the recently activated (IgM<sup>++</sup>/IgD<sup>(+)</sup>) and memory population (35% vs. 14% vs. 4%, respectively). No significant differences in the composition of the CDR3 were observed.

**Conclusion:** These data suggest that rheumatoid synovium is enriched in memory B-cells that are selected by superantigen based on the expressed VH gene segment, but not the antigen binding CDR3 region. Furthermore, this superantigen appears to preferentially

bind to either unmutated VH3-23 or mutated VH3-30.

## POSITIVE PREDICTIVE VALUE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

B. Yazdani-Biuki, K. Brickmann,  
R. Brezinschek, J. Gretler, W. B. Graninger,  
H. P. Brezinschek

Division of Rheumatic Diseases, Medical University Graz

**Purpose:** Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies are supposed to be highly specific markers for rheumatoid arthritis (RA) and therefore seen as a useful tool for differentiating between RA and other forms of arthritis. In addition, it could be helpful in the diagnosis of paraneoplastic arthritis, especially in chronic lymphocytic leukemia (CLL) that is characterized by the presence of RF. The aim of our study was to determine the prevalence of anti-CCP antibodies and rheumatoid factor (RF) isotypes (RF IgA, IgM, IgG) in patients with psoriatic arthritis (PsA) and chronic lymphocytic B-cell leukemia (B-CLL).

**Methods:** A total of 58 patients (41 male, 17 female; median age 51 yrs, median disease duration 9yrs) with diagnosed psoriatic arthritis according to the criteria by Bennet and Gladman, 107 patients with B-CLL (70 male, 37 female; median age 67 yrs, median disease duration 5 yrs), and 48 patients with RA according to the ACR criteria (4 male, 44 female; median age 56 yrs, median disease duration 10 yrs) were included in the study. Two of the 107 CLL patients had signs of symmetric arthritis. All serum samples were stored at -20 °C and anti-CCP-, RF isotypes-levels were analyzed by commercial available ELISA-kit. X-rays were performed to determine the typical radiologic damages.

**Results:** Anti-CCP were detected in 2/58 (3%) PsA patients, 2/107 (2%) CLL patients, and 30/48 (63%) RA patients. RF were found in 4/58 (7%) PsA patients, 54/107 (50%) CLL patients, and 40/48 (83%) RA patients. In both, PsA and CLL anti-CCP positivity was always accompanied with RF positivity and erosions on x-ray examination. One of the anti-CCP positive PsA patient had an additional symmetrical sacroiliitis.

Anti-CCP has a positive predictive value (PPV) for RA of 94% whereas the PPV of RF is 42%. The accuracy of anti-CCP for RA is 91% whereas RF reached only 70%.

**Conclusion:** Anti-CCP antibodies are the best predictive value for RA even in diseases that are characterized by non-RA-erosive arthritis and disorders that have a high prevalence of RF.

## PRIMARY RAYNAUD'S PHENOMENON AND THE SEASONAL VARIATION IN ACUTE PHASE PROTEINS

B. Yazdani-Biuki, T. Mueller,  
W. B. Graninger, E. Pilger\*, M. Brodmann\*,  
H. P. Brezinschek

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, and \*Division of Angiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz

**Background:** Patients suffering from Raynaud's phenomenon show seasonal variation of clinical symptoms in both primary and secondary Raynaud's phenomenon. The correlation between clinical severity of symptoms and indicators of a systemic inflammatory process as judged by serum levels of acute phase proteins might also be influenced by environmental factors such as seasonal temperature.

**Objective:** To determine acute phase proteins in patients suffering from either primary or secondary Raynaud's phenomenon and to evaluate the influence of a cold and a warm season on the course of acute phase proteins in these patients.

**Methods:** A total of 42 patients [18 primary and 24 secondary Raynaud's phenomenon; age (mean ± SD) 36 ± 11 yrs] were included in the study. Acute phase proteins fibrinogen (mg/dl), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP, mg/l), C-reactive protein (CRP, mg/l), erythrocyte sedimentation rate (ESR, mm/h), alpha 1-globulins (a1-G, %), and alpha 2-globulins (a2-G, %), were evaluated at a regular control visit in January (cold season) and in August (warm season) 2004. In all these patients no signs of infections could be found at the time of blood drawing. Control group (no Raynaud)? Variations in treatment? Disease duration? Secondary group = control group also possible if everybody was always treated or untreated by the same drugs.

**Results:** There was a significant decrease of the values of hsCRP ( $4.79 \pm 2.02$  vs.  $1.02 \pm 0.22$ ;  $p \leq 0.0084$ ) and fibrinogen ( $325.89 \pm 22.03$  vs.  $297.11 \pm 20.09$ ;  $p \leq 0.045$ ) from winter to summer only in patients with primary Raynaud's phenomenon. For CRP and ESR no seasonal difference could be found

in both groups. On the other hand a1-G and a2-G showed a significant seasonal variation from winter to summer in both groups ( $p \leq 0.0012$ ,  $p \leq 0.0016$ ; respectively).

**Conclusion:** Our results suggest a seasonal dependence of the acute phase proteins,

fibrinogen and hsCRP, in patients with primary Raynaud's phenomenon. As a hypothesis environmental temperature levels may influence not only abnormal vasoconstriction but also markers of systemic inflammation.



# 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](#)