

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Jahrestagung der ÖGR - 24. und 25.**

**November 2006 (Abstracts der  
Vorträge)**

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2006; 13 (4), 119-144*

**Homepage:**

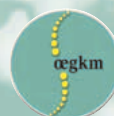
**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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 24. UND 25. NOVEMBER 2006 ABSTRACTS DER VORTRÄGE\*

ABSTRACTS  
ÖGR 2006

## KÖRPERFUNKTION IN PATIENTEN MIT FRÜHER RHEUMATOIDER ARTHRITIS VERBESSERT SICH STETIG WEITER WÄHREND ERHALTENER REMISSION

*D. Aletaha, O. G. Segurado, F. C. Breedveld, M. H. Weisman, J. S. Smolen*  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Die Körperfunktion ist häufig bereits bei früher rheumatoider Arthritis (RA) schwer beeinträchtigt, und der Erhalt der Funktion ist ein wesentliches therapeutisches Ziel. Es ist gut bekannt, daß sich Körperfunktion, wie z. B. gemessen mittels Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), mit dem Rückgang der Krankheitsaktivität verbessert und besonders gute Funktion in klinischer Remission erzielt werden kann. Es ist jedoch derzeit unklar, ob sich der Funktionszustand, der in klinischer Remission erreicht wird, noch weiter verbessert, wenn die Remission über längere Zeit erhalten werden kann. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, den Verlauf der Körperfunktion, gemessen mittels HAQ, bei Patienten zu verfolgen, die eine klinische Remission erreichen und diese über einige Zeit erhalten können.

**Methoden:** Wir analysierten eine zufällige Stichprobe von 90% der Patienten, die in der PREMIER-Studie eingeschlossen wurden (n = 726). PREMIER ist eine zweijährige, randomisierte, kontrollierte Studie, die die Wirkung von Adalimumab mit Methotrexat und deren Kombination bei Patienten mit früher RA vergleicht [1]. Wir definierten Remission auf Basis der entsprechenden Kriterien des Simplified Disease Activity Index (SDAI) [2]. Wir analysierten den Verlauf des HAQ in der ersten Periode einer Remission jedes Patienten, die zumindest über drei Visiten anhielt. Über diese drei Visiten verglichen wir den HAQ (mittels Friedman-Test) und die Häufigkeit der kompletten Wiederherstellung der körperlichen Funktion (HAQ = 0; mittels Chi<sup>2</sup>-Test).

**Ergebnisse:** 327 Patienten (45%) erreichten zumindest zu einem Zeitpunkt eine klinische Remission. Von diesen hielt die erste Remission bei 93 Patienten (28%) zumindest drei Visiten lang an und konnte analysiert werden. Diese 93 Patienten hatten eine beträchtliche funktionelle Limitation zu Beginn der

Studie mit einem HAQ von (Mittelwert ± SD) 1,3 ± 0,7. Der HAQ dieser Patienten verbesserte sich während der drei Visiten in klinischer Remission von 0,14 ± 0,24 zu 0,10 ± 0,25 (p = 0,011), während der Anteil von Patienten mit kompletter Wiederherstellung der Funktion (HAQ = 0) von 61% auf 71% wuchs (p = 0,003).

**Schlusfolgerung:** Durch den Einsatz effektiver Therapeutika kann die klinische Remission in einem beträchtlichen Anteil von Patienten mit früher RA erreicht werden. Wenn es gelingt, die Remission über längere Zeit zu erhalten, verbessert sich der funktionelle Zustand der Patienten stetig weiter.

**Literatur:**  
1. Arthritis Rheum 2006; 54: 26–37.  
2. Arthritis Rheum 2005; 52: 2625–36.

## VERLAUF DER SCHMERZSITUATION UND DER ERSCHÖPFUNG NACH GASTEINER HEILSTOLLENTHERAPIE IM RAHMEN DER KURBEHANDLUNG BEI FIBROMYALGIE – EINE PILOTSTUDIE

*K. Althuber, G. Mayerhofer, G. Lind-Albrecht*  
Gasteiner Heilstollen, Böckstein/Badgastein

**Einleitung:** Die Schmerztherapie bei der Fibromyalgie gestaltet sich nach wie vor schwierig, wenn auch neuere medikamentöse Optionen sowie das multimodale therapeutische Konzept gewisse leichte diesbezügliche Verbesserungen gebracht haben.

Einzelne Untersuchungen deuten auf einen längerfristigen Schmerzlinderungseffekt mit Hilfe der Hyperthermie hin. Auch die Gasteiner Heilstollentherapie bewirkt – neben der Aufnahme von Radon durch Atemwege und Haut – zugleich eine milde Hyperthermie.

Zur Erforschung eines schmerztherapeutischen Zusatznutzens der Gasteiner Heilstollentherapie wurde – in Vorbereitung einer randomisierten Studie – im Jahr 2006 als Pilotstudie eine prospektive Beobachtung von PatientInnen mit Fibromyalgie (Diagnose lt. ACR-Kriterien) begonnen.

**Methoden:** 21 PatientInnen (20 weibliche, 1 männlicher) mit gesicherter Fibromyalgie wurden bei Kuranfang (T1) und Kurende (T2) untersucht und befragt sowie 4 Monate später (T3) schriftlich nachbefragt. Meß-

instrumente waren die Schmerzstärke und das Ausmaß der Erschöpfung jeweils auf einer VAS (0–10), die Einnahmetage für Schmerzmittel, die Morgensteifigkeit der Hände/des Körpers insgesamt, der FIQ.

**Begleitmerkmale:** Anzahl der Tender points, weitere Medikation (inkl. SSRI), soziodemographische Parameter, Begleiterkrankungen wie Sp.a., RA, Osteoporose, Kollagenosen. Neben der eigentlichen Heilstollentherapie wurde ein physikalisches Begleitprogramm (Lymphdrainagen, Rapsamenübungen für die Hände, Bewegungsbäder, QiGong, Breuss-Massagen) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Bei Kurende gaben 15 von 21 Patienten (71%) bereits eine Schmerzlinderung an. Für die Veränderungen zwischen Kuranfang und Kurende (T1–T2) fanden wir im Durchschnitt eine 51%ige Schmerzlinderung, 9 von 21 Patienten erreichten eine mindestens 50%ige Schmerzlinderung, 2 von 21 gelangten bereits bei Kurende zur kompletten Schmerzfreiheit.

Der Rücklauf bei T3 (4 Monate nach der Kur) betrug 66% (14 von 21 Patienten). Den Kurerfolg allgemein beurteilten nach 4 Monaten 13 von 14 Patienten (93%) als gut. Es ergab sich noch immer eine im Durchschnitt 44%ige Schmerzlinderung; 12 von 14 Patienten (86%) gaben eine anhaltende mindestens 20%ige Schmerzlinderung an; 6 von 14 Patienten (43%) gaben eine anhaltende mindestens 50%ige Schmerzlinderung an. 2 Patienten waren weiterhin völlig schmerzfrei.

Die Einnahmehäufigkeit für Schmerzmittel war 4 Monate nach der Kur um durchschnittlich 37% geringer geworden als bei Kuranfang. 5 von 14 Patienten konnten ihre Einnahmetage um 100% reduzieren, 7 von 14 konnten um mindestens 50% reduzieren.

Die Erschöpfung war bei 11 von 14 Patienten nach 4 Monaten immer noch vermindert, bei 2 Patienten unverändert und bei 1 Patientin verschlechtert. Der durchschnittliche Rückgang der Erschöpfung betrug 36%; 11 von 14 Patienten gaben eine mindestens 20%ige Minderung der Erschöpfung an; bei 6 von 14 Patienten war eine mindestens 50%-Reduktion der Erschöpfung zu verzeichnen. 1 Patientin gab keinerlei Erschöpfung mehr an.

**Zusammenfassung:** Das multimodale Kurprogramm mit der kombinierten Hyperthermie und Radonaufnahme über Haut und Atemwege im Zentrum zeigte sich als mittelfristig sehr guter Weg zur – mindestens 4 Monate anhaltenden – Schmerzlinderung bei Fibromyalgie-Patienten. Eine Überprüfung

\* Reihung alphabetisch nach Erstautor

mittels kontrollierter Studie sollte folgen, um den eigentlichen Beitrag der Thermalstollentherapie zu sichern.

## CCR2-DEFIZIENTE MÄUSE SIND AUF GRUND EINER VERMINDERTEN OSTEOKLASTENZAHLE OSTEOPETROTISCH

*N. B. Binder, B. Türk, J. S. Smolen, K. Redlich*  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Die rheumatoide Arthritis ist unter anderem durch einen durch vermehrte Osteoklastenaktivität gekennzeichneten lokalen und systemischen Knochenschwund charakterisiert. Chemokine und deren Rezeptoren, wie MCP-1 und CCR2, könnten nicht nur für den Einstrom von hämatopoetischen Zellen in das entzündete Gelenk, sondern auch für die Differenzierung von Osteoklasten mitverantwortlich sein. Daher untersuchten wir in dieser Studie die Rolle von CCR2 und seinem wichtigsten Liganden MCP-1 in bezug auf die Osteoklastogenese *in vitro* und *in vivo*.

**Methoden:** Osteoklasten-Formations-Assay: Monozyten aus murinen Milzen oder Knochenmark wurden mit M-CSF und RANKL stimuliert. Nach fünf Tagen wurden die Zellen auf Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) gefärbt. TRAP-positive, mehrkernige (= 3 Kerne) Zellen wurden als reife Osteoklasten gezählt.

Knochen-morphometrische Analyse: Tibiae von 6 Wochen alten Wild-Typ- (Kontrolltier) und CCR2-defizienten (CCR2<sup>-/-</sup>) Mäusen wurden histologisch aufbereitet. In der jeweils linken Tibia wurde mittels Mikro-CT die trabekuläre Knochendichte gemessen und anschließend für die Morphometrie „van Kossa“ gefärbt. Die rechte Tibia wurde mit der für Osteoklasten spezifischen TRAP-Färbung gefärbt.

**Resultate:** Monozyten von CCR2<sup>-/-</sup> Mäusen, im Vergleich zu jenen von Kontrollmäusen, zeigen eine deutlich geringere Neigung, *in vitro* zu Osteoklasten zu fusionieren. Um diese Beobachtung *in vivo* zu kontrollieren, untersuchten wir die Tibiae von CCR2<sup>-/-</sup> Mäusen wieder im Vergleich zu Kontrolltieren. Auch hier zeigen die CCR2<sup>-/-</sup> Mäuse eine deutlich verringerte Osteoklastenzahl. Dieser relative Osteoklastenmangel resultiert sowohl in einer deutlich erhöhten Knochendichte (WT 151 ± 13 mg/cm<sup>3</sup>; CCR2<sup>-/-</sup> 216

± 16 mg/cm<sup>3</sup>; MEAN ± SEM), wie auch in einer Erhöhung sämtlicher knochenspezifischer morphometrischer Parameter. Aufgrund dieser Daten untersuchten wir die Rolle von MCP-1, dem wahrscheinlich wichtigsten CCR2-Liganden, in den *in-vitro*-Kulturen. Durch Zugabe von rekombinantem MCP-1 zu WT-Monozyten konnte deren Potential, Osteoklasten zu bilden, deutlich gesteigert werden. Bei der Zugabe zu Monozyten von CCR2<sup>-/-</sup> Mäusen konnten wir diesen Additiveffekt nicht beobachten, nahelegend, daß MCP-1 ausschließlich über den Rezeptor CCR2 wirkt. In einer weiteren Reihe von Experimenten gaben wir blockierende Antikörper gegen MCP-1 zu unserer Standard-Osteoklasten-Kultur. In der höchsten Konzentration (10 µg/ml) des Antikörpers konnten wir eine 60%ige Reduktion der Osteoklastenzahl beobachten. Mit dieser Reduktion gingen die Konzentrationen des freien MCP-1 im Überstand einher. Freies MCP-1 wurde mittels ELISA in den Überständen aus der Kultur gemessen (0 ng/ml Antikörper: 458,5 ± 13,5 pg/ml; 10 µg/ml Antikörper: 99,5 ± 0,5 pg/ml; MEAN ± SEM).

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend ist die Interaktion von MCP-1 und seinem Rezeptor CCR2, wie in dieser Arbeit gezeigt, für die Osteoklastogenese von großer Bedeutung. Weitere Nachforschungen sollten vor allem im Hinblick auf die entzündliche Osteoklastogenese im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis wie auch im Hinblick auf die Osteoporose angestellt werden.

## DIE ROLLE VON TNF-REZEPTOREN AUF HÄMATOPOETISCHEN ZELLEN IN DER ENTWICKLUNG DER TNF-ABHÄNGIGEN ENTZÜNDLICHEN ARTHRITIS

*S. Blüml, N. Binder, K. Polzer, B. Türk, J. Smolen, K. Redlich*  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Die Rolle von TNF bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis ist gut untersucht. Die relativen Aufgaben der zwei bekannten TNF-Rezeptoren allerdings sind unbekannt.

**Methoden:** Durch Knochenmarkstransplantationen von Maus-Spendern, die entweder eine Defizienz im TNFR1, im TNFR2 oder in beiden aufwiesen, in TNF-überexprimierenden Empfängern konnten wir den jeweiligen

Beitrag der TNF-Rezeptoren auf die entzündliche Arthritis untersuchen.

**Ergebnisse:** Hier zeigen wir einerseits, daß die inflammatorische Reaktion in der TNF-abhängigen Arthritis unabhängig von TNF-Rezeptor-Expression auf hämatopoetische Zellen ist, da das Ausmaß und die zelluläre Komposition des inflammatorischen Infiltrates keine wesentlichen Unterschiede zeigte. Andererseits jedoch zeigten jene Tiere, die TNFR1-defizientes Knochenmark erhielten, eine deutlich mildere erosive Arthritis als Wildtyp-Tiere, gut korrelierbar mit einer verminderten Osteoklastogenese. TNFR1/2-defiziente Mäuse hingegen entwickelten unerwarteterweise eine schwerere erosive Arthritis, gepaart mit einer gesteigerten Osteoklastogenese. In Mäusen, die ein TNFR2-defizientes Knochenmark erhielten, war ebenfalls eine gravierendere Verlaufsform der Arthritis zu beobachten.

**Schlussfolgerung:** TNFR1 auf hämatopoetischen Zellen ist notwendig für die Entwicklung einer erosiven Arthritis, während TNFR2 anscheinend einen protektiven Effekt bei der Entstehung der Arthritis hat. Deswegen wäre eventuell eine selektive Blockade des TNFR1 einer Blockade des Zytokins, wie bei den jetzigen therapeutischen Konzepten durchgeführt, überlegen.

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

*M. Bonelli, S. Herman, K. v. Dalwigk, J. S. Smolen, C. Scheinecker*  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**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 increased T cells activity results from an intrinsic alteration of T cell reactivity which might correlate and thus help to explain fluctuations in clinical disease activity or allow to detect activated auto-reactive T cells.

**Methods:** We therefore performed comparative analysis of the expression of surface marker molecules that are associated with early (CD69, CD25) or later (CD71, HLA-DR, CD45RO, CD62L, CD95) stages of T cell

activation on peripheral blood CD4<sup>+</sup> T cells from SLE patients by flow cytometry (FACS) with the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) and SLE Index Score (SIS). In parallel we determined the proliferative capacity of CD4<sup>+</sup> T cells from SLE patients as compared to HC.

Finally we performed time kinetic analysis of the expression of activation associated marker molecules on isolated CD4<sup>+</sup> T cells upon stimulation in SLE patients as compared to HC.

**Results:** Phenotypic analysis revealed significantly increased proportions of CD4<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup> T cells in SLE patients (n = 30) as compared to healthy controls (HC; n = 9). In addition, although not significantly, increased proportions of CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> but decreased proportions of CD4<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> were observed in SLE patients as compared to HC.

No significant correlation was observed for CD69 expression with clinical disease activity scores whereas a weak but significant correlation was observed for CD25, as well as for CD71 and HLA-DR expression with the ECLAM score whereas the SLEDAI score inversely correlated with the expression of CD62L. Although the proliferative capacity of CD4<sup>+</sup> T cell was decreased in SLE patients, CD69, CD25, CD45RO and CD95 expression was upregulated and reached peak expression values earlier in SLE patients as compared to HC. In addition, a decrease in proportions of CD69<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> and CD62L<sup>+</sup> was observed earlier in SLE patients as compared to HC. On the other hand, similar expression pattern were observed for CD71 or HLA-DR.

**Conclusion:** CD4<sup>+</sup> T cells of SLE patients show an activated phenotype, and are characterized by an overexcitability but at the same time diminished proliferation and early phenotypic exhaustion upon stimulation. Comparative analysis suggests that clinical disease activity scores reflect chronic, rather than acute, stages of T cell activation. Analysis of T cell reactivity thus might help to monitor flares of disease activity and contribute to the understanding of mechanisms involved in SLE pathogenesis.

## SEQUENTIAL RITUXIMAB AND ETANERCEPT TREATMENT IN TWO PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

H. Brezinschek<sup>1</sup>, K. Brickmann<sup>1</sup>, B. J. Yazdani-Biuki<sup>1</sup>, R. I. Brezinschek<sup>1</sup>, W. B. Graninger<sup>1</sup>, T. Dörner<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>University Hospital Graz; <sup>2</sup>Charité University Hospital Berlin, Germany

**Background:** RA is a multifactorial disorder that affects the skeletomuscular system. Therapies that control the cellular and humoral immune system have successfully been used to treat patients with this disease but do not appear to be effective in all of the patients. Therefore, a number of combination DMARD therapies have been introduced in the past, but data are lacking for the vast majority of newly introduced biological therapies. Recently we have demonstrated that during etanercept treatment rheumatoid factor (RF) -IgG and -IgA are significantly elevated.

These data suggest that the therapy of RA should not be limited to blockade of TNF alone. Thus, an effective therapy should combine both, TNF-blockade as well as a specific B cell intervention. The observation that the combination of etanercept and methotrexate, a drug that also targets B cells, is superior to etanercept alone is in line with this hypothesis. Here we demonstrated that the elimination of mature B cells (as a source for antigen presenting cells) by rituximab before TNF-blockade with etanercept is a safe therapeutic option.

**Objective:** To evaluate the safety and tolerability of a sequential therapy utilizing rituximab and etanercept.

**Methods:** A 48 years old female with a 19 years lasting history of seropositive erosive RA who had been extensively treated with various DMARDs as well as all available biologics before receiving two courses of rituximab according to regimen by Edwards et al. By week twelve etanercept was restarted with 25 mg twice a week because of an increase in disease activity. The patient was evaluated every fourth week, functional assessments and laboratory tests were performed. The patient was followed for 28 weeks.

**Results:** During the observation period no infections or serious adverse events occurred. Initially there was a good clinical response to rituximab. Thus, the DAS28 decreased from 6,9 to 5,0 but started to rise

again after 12 weeks. At that time etanercept was restarted. Serum levels of RF-IgG and -IgA remained stable during the observation period, whereas RF-IgM showed a significant decrease at week 20 (124 IU/ml and 65 IU/ml, respectively). Interestingly, during etanercept therapy there was a seroconversion in antinuclear antibodies and the number of T helper and suppressor cells dropped but remained in normal ranges.

**Conclusion:** These two cases suggest that the sequential application of rituximab and etanercept might be a safe therapeutic option. Further studies in anti-TNF-naïve RA-patients are necessary to evaluate whether the combination of rituximab and etanercept might lead to a prolonged and sufficient response.

## PREVALENCE OF ANTI-CITRULLINATED MUTATED VIMENTIN (MCV) ANTIBODIES IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA

K. Brickmann, R. I. Brezinschek, B. Yazdani-Biuki, W. B. Graninger, H.-P. Brezinschek  
University Hospital Graz

**Purpose:** Autoantibodies against mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) are supposed to be a highly specific marker for RA. Recent results showed, that in an elderly population anti-MCV is generally slightly elevated. We therefore proposed that the cut-off levels defined by the manufacturers may be too low. In order to define a new cut-off value for anti-MCV and to determine its diagnostic and prognostic value we analyzed the prevalence of these autoantibodies in patients with chronic lymphatic leukemia (CLL).

**Methods:** Sera of 40 patients with chronic lymphatic leukemia (25 male, 15 female, mean age 66 years) and 189 RA-patients (40 male, 149 female, mean age 72 years) were analyzed. Anti-MCV antibodies and anti-CCP antibodies were measured by commercial ELISA. The original cut-off values for anti-MCV and anti-CCP recommended by the manufacturer were defined as 20 U/ml and 25 U/ml, respectively. Our new cut-off value for anti-MCV was 103,5 U/ml. It was defined as the mean +2 SD values found in a healthy elderly population (mean age 85 years).

**Results:** 118 of 189 (62,4%) RA-patients were anti-CCP positive. 135 (71,4%) of

them were positive for anti-MCV considered the proposed cut-off values. Using our newly defined cut-off-level, only 95 (50,3 %) were left positive for anti-MCV. In the cohort of 40 CLL patients who did not show any signs of arthritis, the prevalence of anti-MCV dropped from 27 % to 2 %. Using the new cut-off level anti-MCV reached a sensitivity of 55 % and a specificity of 97,5 %. The positive predictive value (PPV) was 99 %, the negative predictive value (NPV) was 31,4 %. Those results are overall comparable to anti-CCP. Thus, the sensitivity was 62,4 %, the specificity 97,5 %, the PPV 99,1 % and the NPV 35,4 %.

**Conclusion:** Anti-MCV antibodies are a valuable tool for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Since there is a tendency that the values are generally slightly increased in non-RA-populations, a higher cut-off level should be taken into consideration.

## AUTOANTIBODIES AGAINST MUTATED CITRULLINATED VIMENTIN (ANTI-MCV) IN THE ELDERLY POPULATION

K. Brickmann<sup>1</sup>, B. J. Yazdani-Biuki<sup>1</sup>, R. I. Brezinschek<sup>1</sup>, Eric Stoiser<sup>2</sup>, W. B. Graninger<sup>1</sup>, H. Brezinschek<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>University Hospital Graz; <sup>2</sup>Geriatrische Gesundheitszentren der Stadt Graz

**Background:** The increased prevalence of autoantibodies like rheumatoid factors (RF) in the elderly population is a wellknown phenomenon that significantly lowers its predictive value for rheumatoid arthritis (RA) in aged patients. It has already been demonstrated that in contrast to RF, antibodies against citrullinated fillagrin are not increased with age. Recently, a new specific marker for RA, anti-MCV antibodies, has been discovered. Whether these autoantibodies are nonspecifically increased with age, is yet unknown.

**Objectives:** To determine the prevalence of anti-CMV, a new RA-specific marker in an aged population.

**Methods:** Sera of 160 individuals median age 85 (range 63–100) were tested using a newly developed commercially available ELISA that recognizes mutated citrullinated Vimentin. Age-matched sera of 189 RA patients fulfilling the ACR-criteria (median age 72, range 63–90) were analyzed. IgM-Rheumatoid factor (RF-IgM, normal range 14 U/ml) was determined by nephelometry.

**Results:** 32 out of 160 elderly individuals (20%) tested positive for anti-MCV, given the cut off at 20 U/ml as recommended by the manufacturer. The mean  $\pm$  SE was  $15,5 \pm 0,9$  U/ml. In the RA-population 149 out of 189 patients (79 %) were positive for anti-MCV with a mean  $\pm$  SE of  $310 \pm 26,4$  U/ml. RF positivity was found in 144/189 RA patients (76 %) and in 36/160 (22 %) aged volunteers. The sensitivity of anti-MCV is 78 % and the specificity is 80 % using aged volunteers as controls.

**Conclusion:** Anti-MCV antibodies seem to have a higher prevalence among the aged. However, since the positive values are only slightly increased a higher cut-off value should be taken into consideration in order to ensure the specificity of this marker.

## ELEVATED VEGF LEVELS IN SYNOVIAL FLUID OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS OR GOUT

K. Brickmann, B. Yazdani-Biuki, W. Platzer, W. B. Graninger, H.-P. Brezinschek  
University Hospital Graz

**Purpose:** Angiogenesis is essential for maintaining and promoting synovitis in rheumatoid arthritis. Thus there is a significant increase in VEGF and other angiogenic cytokines, such as fibroblast growth factor 2 (FGF-2), epidermal growth factor (EGF), IL 13 and IL 15 in synovial fluid of RA patients. Unfortunately, there is little knowledge about the interleukin and growth factor levels in other inflammatory arthropathies. The aim of the study was to determine interleukin and growth factor levels in different inflammatory arthropathies.

**Methods:** Synovial fluid samples of patients with inflammatory arthritis, defined as  $>2000$  cells/ $\mu$ l, including rheumatoid arthritis (RA; n = 12), gout (G; n = 8), spondylarthropathies (SpA; n = 11), and non-inflammatory arthropathy, defined as  $<2000$  cells/ $\mu$ l (NI; n = 8) were analyzed. Interleukin-12, -13 and -15 levels and various growth factors, including EGF, FGF-2, FT3-ligand and VEGF were measured simultaneously using a multiplex based system.

**Results:** Patients with RA had significantly elevated IL-15 levels compared to non-inflammatory (p = 0,03) as well as to the other inflammatory arthropathies. Thus the mean  $\pm$  SE in synovial fluid was  $15,2 \pm 5,6$  pg/ml (RA),  $3,8 \pm 0,6$  pg/ml (NI),  $4,0 \pm 1,2$

(G) and  $3,5 \pm 0,6$  in SpA, respectively. The IL-12 and IL-13 levels in the synovial fluids were not significantly different between non-inflammatory or inflammatory arthropathies. RA synovial fluid showed significantly increased levels of EGF (p < 0,04) and FGF-2 (p < 0,006) compared to all other groups. Interestingly, there was a significant elevation of VEGF in patients with gout or RA compared to SpA or non-inflammatory arthropathy (p < 0,01).

**Conclusion:** In RA angiogenesis plays an important role in the joint destruction by the generation of inflammatory vascular tissue. Thus, angiogenic mediators like IL-15, EGF, VEGF or FGF-2 are significantly increased in RA synovial fluid compared to other inflammatory or non-inflammatory arthropathies. The role of the elevated VEGF levels in the pathogenesis of gout has to be determined.

## CHITOTRIOSIDASE ACTIVITY IN SARCOIDOSIS

J. Brunner, S. Scholl-Bürgi, M. Prelog, L. B. Zimmerhackl  
Pädiatrische Rheumatologie, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinik für Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck

**Background:** Sarcoidosis is an inflammatory disorder of unknown aetiology identifiable by the formation of confluent noncaseating granulomas. It is characterized by lymphocyte and macrophage activation and migration into involved organs. Chitotriosidase belongs to the chitinase protein family and is secreted by activated macrophages. The chitinases are able to catalyze the hydrolysis of chitin or chitin-like substrates such as 4-methylumbelliferyl chitotrioside. We report about chitotriosidase measurements in patients with juvenile sarcoidosis.

**Methods:** Chitotriosidase activity was determined using the substrate 4-methylumbelliferyl-DNN'N"-triacetylchitotriosiose (MUB-Glc-NAc). A 13 year old female patient with juvenile sarcoidosis presented a serum chitotriosidase level of 1058 nmol/h/ml at disease onset before therapy.

**Results:** Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 112 mm after 1 hour and angiotensin converting enzyme was 96 U/ml (normal range 0–55 U/ml). Under medication clinical activity improved, ESR and ACE were

normalized. The chitotriosidase levels were 561 nmol/h/ml, 671 nmol/h/ml and 588 nmol/h/ml at different time points with clinical remission. The chitotriosidase level in normal healthy donors was < 500 nmol/h/ml. A 12 year old boy with onset of juvenile sarcoidosis presented with normal ESR, but high ACE of 80 U/ml. The chitotriosidase level was 1312 nmol/h/ml.

**Conclusion:** Biochemical markers in sarcoidosis are related to the activity of inflammatory effector cells at sites of granuloma formation. In this study serum chitotriosidase levels were significantly higher in active sarcoidosis than in inactive disease and in normal controls. Serum chitotriosidase levels could be a marker for disease activity in sarcoidosis.

## PRIMÄRE ZNS-VASKULITIS BEI KINDERN: DIFFERENTIALDIAGNOSE EINES ZEREBRALEN INSULTES

J. Brunner, W. Schoppel, M. Prelog, M. Sailer-Höck, L. B. Zimmerhackl  
Pädiatrische Rheumatologie, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinik für Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung:** Unter einer Vaskulitis versteht man Erkrankungen, bei denen es durch autoimmunologische Prozesse zu Entzündungen von Gefäßen kommt, wodurch das versorgte Organ ebenfalls geschädigt wird. Für die Frühdiagnose einer Vaskulitis ist bedeutsam, daß in der organspezifischen Anamnese Leitsymptome einer Vaskulitis abgefragt werden.

**Fallbericht:** Wir berichten die Kasuistik eines jugendlichen Patienten mit Abduzensparese und stattgehabten Basalganglieninfarkten, die mit einer Hemisymptomatik links und rechts einhergingen. Bei unauffälliger Labordiagnostik wurde aufgrund der konventionellen Angiographie die Diagnose einer primären ZNS-Vaskulitis gestellt. Die immun-suppressive Therapie erfolgte mit Cyclophosphamid und einer Medikation mit Prednisolon gefolgt von einer Behandlung mit Mycophenolatmofetil. Darunter ist der Patient beschwerdefrei. Die bildgebende Diagnostik zeigt keine Befundprogredienz. Die cPACNS ist eine entscheidende Differentialdiagnose des zerebralen Insultes im Kindes- und Jugendalter, da bei rechtzeitiger therapeutischer Intervention eine gute Prognose für die Patienten besteht.

## VERÄNDERTE T-ZELL-SUBSETS BEI PATIENTEN MIT IMMUNMEDIERTEN, RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN

C. Dejaco<sup>1</sup>, C. Duftner<sup>1</sup>, A. Klausner<sup>2</sup>, M. Schirmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt; <sup>2</sup>Abteilung für Radiologie II, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung:** Die chronische Antigen-Stimulation von T-Zellen führt zur frühzeitigen Alterung des Immunsystems mit Veränderungen des T-Zellpools. In dieser Studie wurden die unterschiedlichen T-Zell-Subsets bei Patienten mit immunmedierten, rheumatischen Erkrankungen untersucht, insbesondere wurde die Prävalenz von naiven, memory, memory/effector und CD4+CD25hi regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit Spondyloarthritis (SpA), rheumatoider Arthritis (RA), Polymyalgia rheumatica/Riesenzellarteriitis (PMR/GCA) und gesunden Kontrollen (HC) analysiert.

**Methoden:** Peripheres venöses Blut (PB) wurde Patienten mit SpA (n = 143), RA (n = 221), PMR/GCA (n = 87) und HC (n = 87) entnommen. Synovialflüssigkeit (SF) war von 7 SpA Patienten nach therapeutischer Punktion verfügbar. Eine vollständige Analyse der CD4+- und CD8+-T-Zell-Subsets wurde bei 74 Patienten und 18 HC durchgeführt. Für die Analyse mittels Durchflußzytometer wurden anti-CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD45RA, CD45RO und CD57 Antikörper verwendet.

**Ergebnisse:** Die Prävalenz von zirkulierenden memory/effector CD3+CD4+CD28 T-Zellen war bei Patienten mit SpA (median 1,1%; range 0,1–69,6), RA (2,5%; 0–42,9) und PMR/GCA (2,7%; 0–495) verglichen mit HC (0,7%; 0–38,0; p < 0,05 für jeden Vergleich) signifikant erhöht. In der SF von SpA-Patienten gab es verglichen zum PB einen Trend für eine Anreicherung von memory/effector T-Zellen (4,5%; 0,2–7,2; p = 0,084). Keine Unterschiede fanden sich beim Vergleich von zirkulierenden naiven CD4+CD45RA+ (46,2; 0,5–76,6), naiven CD8+CD45RA+ (54,0; 0,2–77,9) memory CD4+CD45RO+ (37,6; 22,0–67,9), memory CD8+CD45RO+ T-Zellen (20,4; 1,0–33,0) und CD4+CD25hi regulatorischen T-Zellen (1,2; 0,8–48,8) von SpA-Patienten mit RA, PMR/GCA-Patienten und HC. Im Gegensatz dazu waren in der SF von SpA-Patienten CD28+CD45RA+CD4+ (9,6%; 4,1–10,3) und CD28+CD45RA+CD8+ naive T-Zellen (15,0%; 12,9–26,2) reduziert und

CD28+CD45RO+CD4+ (93,5%; 51,0–99,0), CD28+CD45RO+CD8+ memory (81,2%; 38,9–83,5), CD8+CD25+ aktivierte T-Zellen (10,9%; 2,7–13,8) sowie CD4+CD25hi regulatorische T-Zellen (10,2%; 7,0–13,3) vermehrt (p < 0,05 für jeden Vergleich mit dem PB).

**Schlußfolgerung:** Die Zusammensetzung des T-Zellpools ist im peripheren Blut von Patienten mit immun-medierten rheumatischen Erkrankungen verändert. Die Befunde aus der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Spondyloarthritis unterscheiden sich auch deutlich von denen des peripheren Blutes.

### Literatur:

Dejaco C et al. T-cell subsets in spondyloarthritis compared to rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica/giant cell arteriitis. *Modern Rheumatology* 2006; 16 (Suppl 1): 128.

Die Studie wurde mit dem „International Scholarship 2006“ der Japanischen Gesellschaft für Rheumatologie ausgezeichnet.

## DOSISANPASSUNG VON ACEMETACIN AN BODY MASS INDEX FÜR KURZ-ZEITTHERAPIE VON GELENKS- UND WEICHTEILERKRANKUNGEN NICHT ERFORDERLICH

C. Dejaco, C. Duftner, M. Schirmer  
Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt

**Einleitung:** Die Dosisanpassung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) an das Körpergewicht ist in der Therapie von Gelenks- und Weichteilerkrankungen beim Erwachsenen nicht üblich. Eine solche Anpassung könnte jedoch gerechtfertigt sein, um ein optimales Wirksamkeits-/Verträglichkeits-Profil zu erreichen. In dieser Studie wurde der Einfluß des Body Mass Index (BMI) auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acemetacin (Rheutrop®) in der Kurzzeitbehandlung von Gelenks- und Weichteilerkrankungen untersucht.

**Methoden:** In Form einer Post-hoc-Analyse wurden die Daten einer Anwendungsbeobachtung von Acemetacin von Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten für Innere Medizin, physikalische Medizin und Orthopädie/Chirurgie evaluiert. Für diese Studie wurden insgesamt 406 Patienten rekrutiert. Das Einschlusskriterium war Schmerzen auf Grund von Gelenks- und Weichteilerkrankungen, das Ausschlusskriterium eine oder

mehrere Kontraindikationen gegen Acemetacin laut Fachinformation. Die Evaluierung der Patienten erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT). Zu den primären Outcome-Parametern zählten die Reduktion der Schmerzen in Ruhe, Reduktion der Schmerzen bei Bewegung und Reduktion der Bewegungseinschränkung zwischen Visite eins und drei. Zudem wurden unerwünschte Wirkungen bei jeder Visite erfaßt. Verwendete statistische Tests waren die lineare und logistische Regression, der Friedman- und Wilcoxon-Test.

**Ergebnisse:** Die Patienten wurden median für 39 Tage (Spannweite 4–160 Tage) mit einer medianen kumulativen Dosis von 4,5 g Acemetacin (0,630–28,8 g) behandelt. In der ITT-Population wurde eine signifikante Reduktion der Schmerzen in Ruhe bei Visite zwei (V2: Median 1,5 mm, Spannweite 0–8,9) und drei (V3: 0,8; 0–8,5) verglichen mit Visite eins erreicht (V1: 4,1; 0–10;  $p < 0,001$ ). Ebenso waren die Bewegungsschmerzen geringer bei V2 (3,0; 0–9,1) und V3 (1,5; 0–9,1) im Vergleich zu V1 (6,4; 0–10;  $p < 0,001$  für jeden Vergleich). Die Beweglichkeit der Patienten war bei V2 (2,3; 0–9,7) und V3 (1,2; 0–9,8) verglichen mit V1 (5,2; 0–10) verbessert. Untergewichtige (definiert als BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normalgewichtige (18,5–24,9  $\text{kg/m}^2$ ), übergewichtige (25,0–29,9  $\text{kg/m}^2$ ) und adipöse ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) Patienten wurden im Durchschnitt mit derselben täglichen und kumulativen Dosis von Acemetacin therapiert. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Wirksamkeit von Acemetacin bezogen auf die primären Outcome-Parameter festgestellt werden. 11 (2,8 %) Patienten berichteten über eine oder mehrere unerwünschte Nebenwirkungen, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Zwischen BMI und dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen wurde kein Zusammenhang gefunden.

**Schlußfolgerung:** Diese Studie ergibt keinen Hinweis auf eine Notwendigkeit der Dosisanpassung von Acemetacin an den BMI beim Erwachsenen in der Kurzzeittherapie von Gelenks- und Weichteilerkrankungen.

**Literatur:**

Dejaco C, Duftner C, Schirmer M. Lack of influence of body mass index on efficacy and tolerance of acemetacin in short term treatment of musculoskeletal diseases. *Rheumatol Int* 2006; [Epub ahead of print].

Die Durchführung der Studie wurde finanziell unterstützt von der Firma Dr. Kolassa & Merz (Wien).

**ANTIKÖRPER GEGEN EIN MODIFIZIERTES, ZITRULLINIERTES VIMENTIN ZUR DIAGNOSE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS**

C. Dejaco<sup>1</sup>, W. Klotz<sup>2</sup>, H. Larcher<sup>2</sup>, C. Duftner<sup>1</sup>, M. Schirmer<sup>1</sup>, M. Herold<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt;  
<sup>2</sup>Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung:** Antikörper gegen zitruillierte Proteine zählen zu den spezifischsten serologischen Markern zur Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA). Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich der diagnostischen Wertigkeit des neu entwickelten Enzyms Linked Immunosorbent Assay (ELISA) zur Detektion eines genetisch modifizierten, zitruillierten Vimentins (anti-MCV) mit dem bereits etablierten anti-zyklisch zitruillierten Peptid (anti-CCP2) ELISA.

**Methoden:** Seren von 631 Patienten mit den Diagnosen RA (n = 164), Arthrose (n = 120), Polymyalgia rheumatica/Riesenzellarteriitis (n = 80), Spondylarthritis (n = 36), andere entzündlich rheumatische und nicht-entzündliche Erkrankungen (n = 67) wurden auf das Vorliegen von anti-MCV und anti-CCP2 Antikörper untersucht. Alle Proben wurden Untersucher-geblindet und den Herstellerempfehlungen (ORGENTEC Diagnostica GmbH, Mainz, Deutschland und EliATM CCP Assay, PHARMACIA Diagnostics, Freiburg, Deutschland) folgend getestet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Berechnung der Sensitivität und Spezifität, „Receiver Operating Characteristic curve (ROC)“, Mann-Whitney U- und Kruskal-Wallis-Test. Die Ergebnisse wurden durch das 95 %-Konfidenzintervall (95 % CI) ergänzt.

**Ergebnisse:** Insgesamt war die diagnostische Wertigkeit des anti-MCV und anti-CCP2 ELISAs für die Diagnose der RA vergleichbar mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,824 (95 % CI 0,778–0,870) für den anti-MCV und 0,818 (95 % CI 0,767–0,869) für den anti-CCP2 ELISA. In weiteren Analysen wurde eine Kategorisierung der ELISA-Testergebnisse in positive und negative Werte durchgeführt. Für die Cut-off-Werte von 20,0 U/ml für den anti-MCV und 10,0 U/ml für den anti-CCP2 ELISA (entsprechend den Herstellerempfehlungen) konnte eine Sensitivität von 69,5 % (95 % CI 61,9–76,5) und eine Spezifität von 90,8 % (86,9–93,8) für den anti-MCV errechnet werden. Im

Vergleich dazu war die Sensitivität des anti-CCP2 Assays 70,1 % (62,5–77,0) und die Spezifität 98,7 % (96,7–99,6). Um die beiden Testsysteme direkt zu vergleichen, wurde der Cut-off des anti-MCV so gewählt, daß sowohl die Sensitivität (19,0 U/ml) als auch Spezifität (81,5 U/ml) der beiden Testsysteme übereinstimmen. Am Cut-off von 19,0 U/ml war die Spezifität des anti-MCV-Tests im Vergleich zum anti-CCP2 signifikant reduziert (89,8 %; 85,8–92,9), die Sensitivität des anti-MCV ELISAs war am Cut-off von 81,5 U/ml verringert (53,7 %; 45,7–61,5).

**Schlußfolgerung:** Die anti-MCV und anti-CCP-2 ELISAs zeigen insgesamt zwar vergleichbare diagnostische Werte für die RA. Soll aber durch die Wahl des Cut-offs eine hohe Spezifität erreicht werden, scheint der anti-CCP2 Assay dem anti-MCV ELISA überlegen zu sein.

**Literatur:**

Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R119.

**BIOLOGIKA IN DER RHEUMATOLOGIE: ERFahrungen IN EINER RHEUMA-AMBULANZ**

C. Duftner<sup>1,2</sup>, C. Dejaco<sup>1,2</sup>, H. Larcher<sup>1</sup>, E. Mur<sup>1</sup>, M. Schirmer<sup>1,2</sup>, M. Herold<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>2</sup>Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt

**Einleitung:** Zahlreiche randomisierte, placebokontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit von sogenannten Biologika (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Anakinra) in Studienpopulationen, das Wissen über den Einsatz dieser Medikamente in der täglichen Routine ist jedoch beschränkt. Ziel dieser Studie war, den Einsatz von Biologika in einer Rheumaambulanz zu dokumentieren und im Sinne einer Anwendungsbeobachtung zusammenzufassen. Zudem wurden mögliche Unterschiede in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und Spondylarthritis (SpA) sowie der Nutzen eines Wechsels auf ein anderes Biologikum untersucht.

**Methoden:** Retrospektive Analyse aller Patienten der Rheumaambulanz der Klinischen Abteilung für Allgemeine Innere Medizin (Medizinische Universität Innsbruck), die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis 31.12.2005

mit einem Biologikum behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten erfüllten die Empfehlungen der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie zum Einsatz einer Biologika-Therapie. Zur statistischen Auswertung wurden der Mann-Whitney-U-, der Chi-Square-Test und die Cox-Regressionsanalyse verwendet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 215 Behandlungen mit einem Biologikum bei 173 Patienten (109 RA-, 60 SpA-Patienten, 4 Patienten mit anderen Diagnosen) erfaßt, das entspricht einer Expositionsrate von 245,4 Patientenjahren. Es wurden 93 Therapieabbrüche beobachtet, 33 Patienten konnten nicht weiterverfolgt werden. Die häufigsten Ursachen eines Therapieabbruchs waren Ineffizienz (56,5%), unerwünschte Nebenwirkungen (29,0%), Remission (4,3%), Schwangerschaft (2,9%) und Auftreten eines Malignoms (2,9%). Entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes war die Behandlung mit dem ersten Biologikum in 41% der Patienten erfolgreich. Die mediane Überlebensdauer des 1. Biologikums betrug 10,7 (Werte von 0–80) Monate. In 77 Fällen (44,5%) wurde Infliximab, in 36 (20,8%) Etanercept, in 44 (25,4%) Adalimumab und in 15 (8,7%) Anakinra als erstes Biologikum gewählt. Bei sechsunddreißig Patienten (20,8%) erfolgte der Wechsel auf ein zweites Biologikum, der in 47,2% der Fälle erfolgreich war. Als zweites Biologikum wurde in 7 Fällen (19,4%) Infliximab, in 17 (47,2%) Etanercept, in 7 (19,4%) Adalimumab und in 5 (13,9%) Anakinra gewählt. Die mediane Überlebensdauer des zweiten Biologikums war 8 (0–43,1) Monate. Elf Patienten wurden mit einem 3. Biologikum behandelt, und in 4 Patienten wurden  $\geq 4$  Biologika versucht. Die mittlere Überlebensrate der Biologika bei RA- und SpA-Patienten war vergleichbar. Das Alter der Patienten, bei denen eine Biologika-Therapie erstmalig zum Einsatz kam, war über den Beobachtungszeitraum hin konstant.

**Schlußfolgerung:** Diese retrospektive Analyse zeigte, daß in 20,8% der Patienten ein Wechsel auf zumindest ein weiteres Biologikum erfolgte. Dies spricht für eine insgesamt gute Verträglichkeit von Biologika, während die Wirksamkeit nur bei 41% ausreichend war.

## QUANTITATIVE VARIABLES OF SALIVARY GLAND SCINTIGRAPHY IN PRIMARY AND SECONDARY SJÖGREN'S SYNDROME AND NON-SJÖGREN'S SICCA SYNDROME

S. F. Egger<sup>1</sup>, I. Hurlt<sup>2</sup>, B. Ibi<sup>2</sup>, P. Petera<sup>3</sup>, I. Virgolini<sup>2</sup>, J. S. Smolen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rheumasonderkrankeanstalt der SVA der gewerblichen Wirtschaft, Baden; <sup>2</sup>Institute of Nuclear Medicine; <sup>3</sup>Centre for Diagnosis and Treatment of Rheumatic Diseases and 2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Hietzing, Vienna

**Background:** Sjögren's syndrome is an immune mediated disorder of exocrine glands, leading to xerostomia, keratoconjunctivitis sicca and parotid gland enlargement. Sjögren's syndrome can occur as primary disorder (pSS) or secondary to other established connective tissue diseases (sSS). Other conditions in which lacrimal and salivary gland functions are diminished, but without any evidence of underlying inflammatory or immune mediated processes, have been summarized as non-Sjögren's sicca syndrome (nSS-sicca).

Salivary gland scintigraphy has been shown to reflect salivary gland function. Furthermore, correlation of glandular characteristics with clinical stage has been established in both, early and advanced stages of Sjögren's syndrome. However, it is currently unknown if patients of the different diagnostic groups, pSS, sSS, and nSS-sicca, differ in these quantitative aspects of salivary gland scintigraphy.

**Objective:** The aim of this study was to compare quantitative variables of salivary gland scintigraphy in different diagnostic groups, pSS, sSS and nSS-sicca, as well as to analyze possible associations of these variables with basic epidemiological, inflammatory and immunological data in each diagnostic group.

**Methods:** One hundred and seventy patients suffering from pSS (n = 52), sSS (n = 74), or nSS-sicca (n = 44) who underwent sequential salivary gland scintigraphy with secretory stimulus by ascorbic acid were analyzed retrospectively. After the injection of 185 MBq 99mTc-sodium pertechnetate, scintigraphic percentage uptake (UT) and, after stimulus, ejection fraction (EF in %) were calculated using the Mann-Whitney U Test. Results were compared between the different

diagnostic groups. Furthermore, correlations of scintigraphic, epidemiological, inflammatory and immunological variables were analyzed.

**Results:** No statistically significant differences in UT between any of the diagnostic groups were observed. However, in the pSS group EF was highly significantly decreased when compared to sSS and to nonSS-sicca ( $p < 0,01$  and  $p < 0,001$ , respectively). In addition, EF was also significantly lower in sSS when compared to nonSS-sicca ( $p < 0,05$ ); the median of the latter was within normal range. In pSS, patients with autoantibody formation (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B) did not differ significantly from patients without antibody formation in UT and EF. No confounding by age or sex was detected.

UT and EF were highly related within each diagnostic group. There was no relation of UT and EF with age. Likewise, no correlation of UT or EF with ANA, ESR and CRP was observed, except in the total patients population, where a weakly negative association of EF with ANA and ESR ( $r -0,201$  and  $-0,158$ , respectively;  $p < 0,05$ ) was seen.

**Conclusion:** Significant differences in EF, but not in UT, were observed between the diagnostic groups of Sjögren's syndrome and non-Sjögren's sicca syndrome, with EF being lowest in pSS, intermediate in sSS and highest in nonSS-sicca. Scintigraphy may allow differentiation of pSS from other forms of sicca syndrome, especially nonSS-sicca.

## STATIONÄRER REHAB-AUFENTHALT VERRINGERT OXIDATIVEN STRESS UND ERHÖHT ANTIOXIDATIVE KAPAZITÄT BEI PATIENTEN MIT DEGENERATIV RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN

N. Fagerer, W. Kullich  
Ludwig Boltzmann-Institut für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden

Verschiedene Einflüsse, wie Umweltverschmutzung, exzessiver Alkohol- und Medikamentenkonsum, längerfristige Sonneneinstrahlung, Tabakrauch, aber auch Entzündungsprozesse, führen zu verstärkter Bildung von freien Radikalen und zur Entstehung von oxidativem Streß. Zusätzlich kann eine verminderte exogene Zufuhr von Antioxidantien, beispielsweise durch antioxidantienarme Ernährung, die Bildung freier Radikale im Körper begünstigen.



Oxidativer Streß, als Folge eines Ungleichgewichtes zwischen prooxidativ und antioxidativ wirkenden Stoffen, begünstigt aufgrund der Initiation pathogener Mechanismen die Entstehung verschiedener Erkrankungen; oxidative Belastungen können insbesondere auch rheumatische Erkrankungen beeinflussen. Akkumulierte oxidative Schäden und damit verbunden Funktionseinschränkungen der Zelle werden auch als Schlüsselprozesse des Alterns angesehen. Es ist ja bekannt, daß degenerativ rheumatische Erkrankungen im höheren Lebensalter gehäuft auftreten. Dabei können Abbauprozesse, begleitet von Strukturveränderungen des Knorpels und Knochens durch oxidative Belastungen verstärkt auftreten und dadurch Knorpelregeneration bzw. -wachstum gestört werden.

Wichtig im Zusammenhang mit oxidativem Streß ist die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), wie etwa Superoxid-Anionen ( $O_2^{\cdot-}$ ), Hydroxyl-Radikalen ( $HO^{\cdot}$ ), Perhydroxyl ( $HO_2^{\cdot}$ ), etc. Diese entstehen während der in den Mitochondrien ansässigen Atmungskette, im Zuge der Energiegewinnung. In geringen Konzentrationen fungieren sie als leistungsfähige Second Messenger mit verschiedensten Aufgaben: Regulation des Zellwachstums, intrazelluläre Signaltransduktion, Abwehrfunktion, etc. Prooxidativ wirkende Radikale werden durch ihre freien Elektronen charakterisiert, was zu einer hohen Reaktionsfreudigkeit und ebenso schädigenden Wirkung führen kann. Biomoleküle werden in Oxidationsreaktionen modifiziert und in ihrer Funktion beeinträchtigt. Die Folge ist eine häufig irreversible Schädigung der Zellen.

Der unkontrollierten Bildung von freien Radikalen (Oxidantien) steht ein Netzwerk antioxidativer Verteidigungssysteme gegenüber: Das sind einerseits enzymatische Antioxidantien (Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Katalase) für die die Anwesenheit von Spurenelementen (Kupfer, Zink, Selen, Mangan) unverzichtbar ist und andererseits exogene Antioxidantien, die über die Nahrung zugeführt werden müssen (Vitamin C, A, Karotinoide, Polyphenole, Sulfide).

Obwohl es bei normaler, vollwertiger Ernährung in der Regel nicht zu einem Mangel an Antioxidantien kommt und sich Oxidantien und Antioxidantien dabei im Gleichgewicht befinden, gibt es dennoch Zustände eines erhöhten Bedarfs an Antioxidantien. Dazu gehören diverse Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Alterungsprozesse, Streß und Heilungs- bzw. Regenerationsprozesse. Letztere spielen auch bei einer stationären Rehabilitation

von Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eine wesentliche Rolle. Es ist bekannt, daß eine ausgewogene obst- und gemüserreiche Kost die Grundlage für eine erfolgreiche Antioxidantienzufuhr bildet.

Regelmäßiges körperliches Training kann einen gestörten Fettstoffwechsel verbessern und so zum Beispiel der Bildung des kardiovaskulär schädlichen oxidativ modifizierten LDL entgegenwirken.

81 Patienten (49 Männer, 32 Frauen), die aufgrund einer degenerativen rheumatischen Erkrankung des Stütz- und Bewegungsapparates (Wirbelsäule: 88,89 %, Gon- oder Coxarthrose: 43,21 %, Gelenkersatz: 2,47 %) zu einem 3wöchigen stationären Rehabilitationsverfahren in die SKA Saalfelden aufgenommen worden waren, wurden von uns auf ihren Status von Oxidantien/Antioxidantien untersucht. Im Rahmen der multidisziplinären Rehabilitation, mit einem intensiven physiotherapeutischen, körperlichen Training, erhielten alle Patienten eine Ernährungsumstellung in Form einer cholesterin-, triglyzerid- und purinarmen Stoffwechseldiät, kombiniert mit einem intensiven körperlichen Training.

Die Blutabnahmen für die Laborbestimmungen erfolgten am Beginn bzw. bei Entlassung aus dem Rehabilitationsverfahren. Mittels spezieller ELISAs wurden aus Serumproben folgende Oxidationsparameter gemessen: Lipidperoxid-Bestimmung mit Hilfe des Perox-Assays und Gesamtantioxidantien durch den Imanox-Assay der Firma Immunodiagnostik AG, Deutschland, Peroxidasen- bzw. Pseudoperoxidasen-Bestimmung durch den ARS Assay (Adaptive Radical Scavengers) der Firma Dr. Franz Tatzber KEG, Österreich.

Die Resultate zeigen deutlich eine Verringerung der oxidativen Belastung während einer 3wöchigen stationären Rehabilitation. Im Rahmen des mehrwöchigen Rehabilitationsaufenthaltes mit Ernährungsumstellung und regelmäßigem körperlichem Training konnte die Lipidperoxidbildung vermindert werden, und es wurde auch eine gleichzeitige Steigerung detoxifizierender Peroxidasen nachgewiesen. Weiters erhöhte sich auch die Antioxidantienkapazität signifikant, ohne die zusätzliche Gabe antioxidativ wirkender Nahrungsergänzungsmittel. Im Rahmen der stationären Rehabilitation können also bei der Behandlung von degenerativen rheumatischen Erkrankungen oxidativer Streß und kardiovaskuläres Risiko gesenkt werden.

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FALLS IN AN INPATIENT REHABILITATION CENTRE FOR RHEUMATIC AND ORTHOPAEDIC DISEASES

A. Falkenbach<sup>1</sup>, W. Korinek<sup>1</sup>, S. Waltl<sup>1</sup>, K. Janka<sup>1</sup>, R. Müller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Bad Ischl-Lindau der Pensionsversicherungsanstalt; <sup>2</sup>Chefärztlicher Bereich der Pensionsversicherungsanstalt

**Aim:** To analyse the frequency and circumstances of falls in an inpatient rehabilitation centre.

**Methods:** In a survey all falls reported to the accident insurance carrier were analysed and external circumstances of falls were evaluated. The survey covers a period of 64 months (Jan 2000–April 2005): 10,820 inpatients (234,502 patient days); mean age 52,8 years; 1,252 patients aged =70 years; 47 % male, 53 % female.

**Results:** Of 223 accidents registered 140 (62,8 %) were falls. Of these, 17 patients had to be referred to a surgical unit for further treatment. In total, 1,29 % of all patients fell during the sojourn (with report to the accident insurance carrier), 0,16 % suffered major injuries from falls (with referral to surgical unit). Females fell more frequently than males. 39 % of the falls were associated with physical therapy. Most falls occurred in daytime. The location in the centre or the day of week showed no major influence on the frequency of falls. Falls occurred slightly more often in the first part of the three-week inpatient stay.

**Conclusion:** The high total number of falls shows that falls are important in an inpatient rehabilitation centre for rheumatic and orthopaedic diseases. The analysis did not reveal any special location inside the rehabilitation centre with an increased risk of falls calling for urgent interventions. The active and activating physical therapies do not seem to increase the number of falls significantly.

## FEHLENDER NACHWEIS MIKROBIELLER DNA IN GEWEBSBIOPSIEEN, ABER POSITIVE CHLAMYDIENSEROLOGIE BEI PATIENTEN MIT ABDOMINELLEM AORTENANEURYSMA

B. Falkensammer<sup>1</sup>, C. Duftner<sup>2,5</sup>, R. Seiler<sup>3</sup>, M. Pavlic<sup>4</sup>, G. Walder<sup>1</sup>, D. Wilflingseder<sup>1</sup>, H. Stoiber<sup>1</sup>, P. Klein-Weigel<sup>3</sup>, M. Dierich<sup>1</sup>, G. Fraedrich<sup>3</sup>, R. Wuerzner<sup>1</sup>, M. Schirmer<sup>2,5</sup>  
für die Innsbrucker Abdominelle Aortenaneurysma-Studiengruppe  
Abteilung für <sup>1</sup>Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin; <sup>2</sup>Innere Medizin; <sup>3</sup>Gefäßchirurgie; <sup>4</sup>Gerichtsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>5</sup>Innere Medizin; A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt

**Einleitung:** Die Pathogenese des abdominalen Aortenaneurysmas (AAA) ist nach wie vor nicht gänzlich geklärt. So wurden zwar Mikroorganismen, wie Chlamydomphila (Cp.) pneumoniae, humaner Cytomegalovirus (HCMV) und Helicobacter pylori (H. pylori) als mögliche Trigger des AAA diskutiert, die derzeitigen Daten sind jedoch sehr widersprüchlich. Ziel dieser Fall-Kontrollstudie war es, den möglichen Zusammenhang zwischen verschiedenen Mikroorganismen und dem AAA zu untersuchen.

**Methoden:** In Seren von 68 AAA-Patienten und 68 altersgleichen gesunden Kontrollen wurde eine quantitative Bestimmung der Anti-Chlamydiaceae und Chlamydomphila pneumoniae IgA und IgG Antikörper mittels ELISA durchgeführt. Der Durchmesser des AAA wurde routinemäßig im Ultraschall erhoben. Eine Progression der Erkrankung wurde als Zunahme des AAA-Durchmessers von mindestens 0,5 cm pro Jahr definiert. Der Nachweis mikrobieller DNA in Gewebeproben von 60 AAA und 30 abdominalen Aorten als Kontrolle erfolgte mittels real-time PCR.

**Ergebnisse:** Die Serumspiegel der Anti-Chlamydiaceae und Chlamydomphila pneumoniae IgA und IgG Antikörper waren zwischen AAA-Patienten und gesunden Kontrollen vergleichbar. AAA-Patienten mit positiven Chlamydomphila pneumoniae IgA-Antikörpertitern litten häufiger an einer progredienten Erkrankung als Patienten mit negativen IgA-Titern (78,1 % vs. 46,7 %, P=0,046). Chlamydomphila pneumoniae-, Chlamydia trachomatis-, Chlamydomphila psittaci-, HCMV-, Borrelia burgdorferi- und Helicobacter pylori-DNA konnte weder in den 60 AAA-Gewebeproben noch in den 12

arteriosklerotischen und 18 nicht-arteriosklerotischen Kontrollproben nachgewiesen werden.

**Schlußfolgerung:** Diese Studie zeigt, daß die AAA-Progression durch eine Infektion mit Chlamydomphila pneumoniae beeinflusst wird. In AAA-Gewebeproben konnte jedoch keine mikrobielle DNA von Cp. pneumoniae, C. trachomatis, Cp. psittaci, H. pylori, B. burgdorferi und HCMV nachgewiesen werden.

**Literatur:** Falkensammer B, Duftner C, Seiler R, Pavlic M, Walder G, Wilflingseder D, Stoiber H, Klein-Weigel P, Dierich M, Fraedrich G, Würzner R, Schirmer M on behalf of the Innsbruck Abdominal Aortic Aneurysm Trial-Group. Lack of microbial DNA in tissue specimens, but positive serology for Chlamydiales in patients with abdominal aortic aneurysms. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (in Druck).

## SLE-LYMPHOZYTEN ZEIGEN NORMALE SOFORTREAKTION AUF GAMMA-KETTEN-ZYTOKINE BESTIMMBAR DURCH STAT5-PHOSPHORYLIERUNG

E. Feierl, Th. Karonitsch, A. Hinek, C. W. Steiner, G. Steiner, J. Smolen, M. Aringer  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Lymphozyten von SLE-Patienten zeigen Hyporesponsivität auf Interleukin-2 (IL-2) und andere Gamma-Ketten-Zytokine (IL-7, IL-15). Dies äußert sich in reduzierter Proliferation und veränderter Regulation der Apoptose in vitro. Die intrazelluläre Signaltransduktion dieser Zytokine findet hauptsächlich über Phosphorylierung von Stat5 (signal transducer and activator of transcription 5) statt. Wir untersuchten daher die Effekte dieser Zytokine auf Lymphozyten anhand der Bestimmung von Stat5-Phosphorylierung.

**Methoden:** PBMC von 38 SLE-Patienten und 23 gesunden Kontrollen (HC) wurden isoliert. Die Expression der drei Ketten des IL-2-Rezeptors (alpha-CD25, beta-CD122 und gamma-CD132) wurde mittels Fluorozytometrie bestimmt. Ebenso wurde phosphoryliertes Stat5 mittels Intrazellulärfärbung sowohl ex vivo als auch nach 30 Minuten Kultur in Medium mit und ohne Zugabe von IL-2, IL-7 und IL-15 bestimmt. Die proliferative Reaktion der Zellen auf IL-2 wurde durch <sup>3</sup>H-Thymidin-Aufnahme gemessen. Parallel dazu wurden die absoluten

Zellzahlen ermittelt und mit Hilfe von Annexin/Propidium-Iodid-Färbung apoptotische Zellen von toten und lebenden Zellen unterschieden.

Die Menge der regulatorischen T-Zellen (CD25/FoxP3/CD4+) wurde mittels Fluorozytometrie bestimmt. SLE-Krankheitsaktivität wurde anhand von SIS und SLEDAI Score gemessen.

**Resultate:** Die Expression der drei Ketten des IL-2-Rezeptors unterschied sich nicht zwischen SLE-Patienten und gesunden Kontrollen. Auch phosphoryliertes Stat5-Protein ex vivo zeigte keinen Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollen (pStat5 mfi 21,2 ± 8,3 bei SLE, 19,2 ± 8,9 bei HC). Es fand sich auch keine Korrelation zur Krankheitsaktivität. Überraschenderweise zeigten Lymphozyten von SLE-Patienten eine normale Sofortreaktion auf Gamma-Ketten-Zytokine gemessen an Stat5-Phosphorylierung: IL-2 (Anstieg auf 43,6 ± 16,9, p < 0,0001 bei SLE, auf 37,1 ± 16,3, p < 0,0005 bei HC), IL-7 (Anstieg auf 44,6 ± 17,1, p < 0,0001 bei SLE, auf 39,0 ± 17,4, p < 0,0001 bei HC) und IL-15 (auf 39,5 ± 14,9, p < 0,0001 bei SLE, auf 37,8 ± 16,9, p < 0,0001 bei HC). Die Proliferation in der 3-Tages-Kultur mit IL-2-Zusatz war jedoch deutlich vermindert bei Lymphozyten von SLE-Patienten (cpm: 2940 ± 2496 bei SLE, 9442 ± 6858 bei HC, p < 0,0003). Der Prozentsatz der CD25+FoxP3+ regulatorischen T-Zellen war in beiden Gruppen gleich (SLE: 7,7 ± 5,2 %, HC: 7,4 ± 2,8 %). Parallel zur verminderten Proliferation der Zellen auf IL-2 fand sich auch eine drastische Verminderung der lebenden Zellen in der Zellkultur bei SLE-Patienten, dies besonders innerhalb der ersten 24 Stunden.

**Schlußfolgerung:** Im Gegensatz zur verminderten proliferativen und anti-apoptotischen Reaktion von SLE-Lymphozyten auf Gamma-Ketten-Zytokine zeigen diese eine normale Sofortreaktion gemessen an Stat5-Phosphorylierung. Da SLE-Lymphozyten in Kultur trotz IL-2-Supplementation viel rascher sterben, scheint die bekannte verminderte Proliferation der Zellen auf diese Zytokine daher hauptsächlich auf erhöhte Apoptose zurückzuführen sein.

**Literatur:**  
1. Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovia D. J Clin Invest 1982: 1388-92.  
2. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Lupus 1998: 214-22.  
3. Lorenz HM, Hieronymus T et al. Eur J Immunol 2002: 1253-63.

## RESPONSIVENESS OF BIOMARKERS TO SHORT-TERM-PREDNISOLONE THERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

J. Grisar<sup>1</sup>, Th. Kapral<sup>1</sup>, G. Gonda<sup>2</sup>, T. Stamm<sup>1</sup>, J. S. Smolen<sup>1</sup>, D. Aletaha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Medical University of Vienna; <sup>2</sup>2nd Department of Medicine, Lainz Hospital, Vienna

**Purpose:** The inflammatory process of rheumatoid arthritis (RA) is perpetuated by an increased production of several cytokines which can partly be measured in peripheral blood. These products of bone and cartilage degradation can be quantified and may reflect the tissue degradation.

To evaluate the relationship of biomarker levels to disease activity variables and their sensitivity to change to anti-inflammatory therapy, we determined serum levels of several biomarkers in patients with active RA before and after treatment with glucocorticoids.

**Methods:** The following markers were analysed in sera of 96 RA patients using ELISA technique: IL-1 $\beta$ , IL-6, VEGF, bFGF, TNF-receptor-1 (TNF-R1), TNF-R2, Osteoprotegerin (OPG), receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), Cathepsin K, COMP, TNF and Osteocalcin (OC). All patients took part in a clinical trial of 250 mg oral prednisolone (50 mg prednisolone for 3 days followed by 25 mg prednisolone for 4 days) and serum was sampled at baseline and after one week of GC therapy. Patients had to have active disease (DAS28 > 3.2) at baseline. Biomarker levels were correlated with clinical disease activity using the swollen 28 joint count. We also used the joint surface area of these swollen joints in an additional

correlation analysis to understand if the levels of some biomarkers may be related to an estimate of the amount of synovitis.

**Results:** The mean DAS28 decreased from a mean of 4.85  $\pm$  0.12 to 3.60  $\pm$  0.11 (p < 0.0001), and the DAS28 subcomponents all decreased significantly after glucocorticoid treatment (data not shown). The majority of the biomarkers tested also showed significant response to the one week glucocorticoid treatment (Table 1). At baseline, IL-6 (r = 0.44), Cathepsin K (r = 0.37) and CRP (r = 0.26) showed significant correlation with the 28 swollen joint count. After weighting the swollen joint counts by surface area, significant correlations were also seen with TNF (r = 0.19 before weighting, and r = 0.38 after weighting) and COMP (r = 0.11 before, and r = 0.31 after weighting).

**Conclusion:** Effective treatment of RA with intermediate dose glucocorticoids for a short time period of one week led to a significant decrease of the levels of most biomarkers analysed. Importantly, the correlation of several biomarkers with joint involvement significantly increased when swollen joint counts were adjusted for joint size, suggesting that their levels may truly be closely related to the events occurring in the inflamed joints.

## INCREASED SERUM LEVELS OF CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS: A MARKER FOR UNKNOWN PERIPHERAL JOINT INVOLVEMENT?

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

<sup>1</sup>Institute for Rheumatology of the Kurstadt Baden in Cooperation with the Danube-University Krems, Baden; <sup>2</sup>Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch-Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, 4<sup>th</sup> Medical Department, Hanusch-Hospital, Vienna; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Wilhelminen-Hospital, Vienna; <sup>4</sup>Theoretical Surgery Unit, Department of General and Transplant Surgery, University Hospital, Innsbruck

**Background:** Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is a parameter for the current extent of cartilage destruction. It is a pentameric glycoprotein and one component of the extracellular articular cartilage matrix and belongs to the thrombospondin family. Increased serum levels of COMP (sCOMP) have been determined in rheumatoid arthritis, in osteoarthritis and after cartilage injury. It has been shown that the release pattern of cartilage oligomeric matrix protein in serum reflects cartilage turnover.

**Objective:** The aim of our study was to prove sCOMP as a marker for disease activity in patients with active psoriatic arthritis (PsA) in comparison to a control group only with psoriasis vulgaris (PV).

**Methods:** Serum levels of COMP were measured in 64 patients with PsA and psoriasis vulgaris (m/f: 39/25; age (median) 58 years). Active PsA was defined by a minimum of 2 swollen joints and CRP levels > 20mg/dl and could be observed in 25/66 patients. The control group consisted of a healthy population with PV from a dermatological outpatient clinic (n = 39, m/f: 19/20, age (median) 50 years). Additionally routine laboratory monitoring and clinical assessment of the disease status (tender and swollen joint count) were performed. ELISA-tests were used to detect sCOMP levels according to the manufacturers instructions.

**Results:** In our 64 patients with PsA sCOMP levels (U/l) ranged from 6,7–33,8 (median: 10,85  $\pm$  SD 5,84). Serum levels of COMP correlated significantly with ESR (p = 0,003), with CRP (p < 0,0001) and the number of swollen joints (p < 0,0001). In our 25 patients with active PsA we observed significantly elevated sCOMP levels (p < 0,0001) and CRP levels (p < 0,0001), compared to the 39 patients with a low inflammatory status.

Interestingly we also found elevated sCOMP levels in our control group with PV with a range from 6,7–27,1 U/l (median 12,0  $\pm$  SD 4,81), which correlated significantly with the increased CRP levels in this group

Table 1: Grisar J. et al.: Short-term responsiveness of biomarker to prednisolon

Biomarker (Unit)	N	Baseline	After steroid	p
TNF (pg/mL)	31	29,7 (8,6)	13,2 (4,9)	<b>0,001</b>
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	84	2,39 (0,88)	0,64 (0,47)	0,089
IL-6 (pg/mL)	80	20,3 (3,6)	8,7 (2,3)	<b>0,004</b>
VEGF (pg/mL)	28	563 (51)	486 (43)	<b>0,004</b>
Basic FGF (pg/mL)	27	9,7 (1,1)	7,4 (1,1)	<b>0,024</b>
TNF-R1 (pg/mL)	31	2368 (184)	2590 (239)	0,263
TNF-R2 (pg/mL)	31	4136 (116)	4208 (129)	0,510
RANK ligand (pmol/mL)	79	0,111 (0,14)	0,105 (0,12)	0,535
Osteoprotegerin (pmol/mL)	80	4,93 (0,36)	4,21 (0,24)	<b>0,016</b>
RANKL/OPG ratio	79	0,028 (0,003)	0,032 (0,004)	0,200
Cathepsin K (pmol/mL)	80	228 (28)	203 (26)	<b>0,001</b>
COMP (U/L)	74	11,7 (0,6)	9,4 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>

(median 17 mg/dl). The difference between the PsA and the PV group was not significant ( $p = 0,092$ ).

**Conclusion:** In our study, sCOMP has been demonstrated as an indicator for disease activity in patients with PsA. Patients with active PsA showed significantly elevated sCOMP levels compared to the patients with low clinical and laboratory disease activity. The increased sCOMP levels in our control group with PV indicate that all patients with psoriatic lesions should be screened for additional joint involvement. The inflammatory parameters in this group may not only reflect the dermal inflammation of PV. In addition to sCOMP it could also be a hint for cartilage destruction and should give rise to an exact joint examination.

## SERUM CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (sCOMP): A COMPARISON OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS (PSA) AND SPONDYLITIS ANKYLOSANS (SPA)

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

<sup>1</sup>Institute for Rheumatology of the Kurstadt Baden in Cooperation with the Danube-University Krems; <sup>2</sup>Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch-Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, 4<sup>th</sup> Medical Department, Hanusch-Hospital, Vienna; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Wilhelminen-Hospital Vienna

**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.

**Objective:** The aim of this study was to prove serum COMP (sCOMP) as a parameter for disease activity in patients with active PsA and SPA with peripheral joint involvement.

**Methods:** Serum levels of COMP were measured in 64 patients with PsA and psoriasis vulgaris (m/f: 39/25) and 38 patients with SPA (m/f: 30/8). Active PsA was defined by a minimum of 2 swollen joints and serum CRP levels  $> 20$ mg/dl. This could be detected in 25 PsA patients. Seven SPA patients showed peripheral arthritis. Routine laboratory monitoring and clinical assessment of the disease status (TJC, SJC) were performed

additionally. sCOMP was measured by a commercially available sandwich-type ELISA-kit developed by AnaMar Medical AB, Sweden. Statistical evaluation was calculated by general linear models procedure, Ryan-Einot-Gabriel-Welsch Multiple F test.

**Results:** In our 68 patients with PsA we could find sCOMP levels from 6,7–33,8 U/l (mean: 12,7), and in the SPA patients from 3,9–15,1 U/l (mean: 9,4). Patients with active PsA had sCOMP levels from 10,9–33,0 U/l (mean: 17,7) and SPA patients with peripheral arthritis from 9,5–15,1 U/l (mean: 12,5).

Serum COMP levels of PsA patients were significantly higher compared to the SpA patients ( $p < 0,002$ ). In the PsA subgroup, patients with active arthritis showed significantly elevated sCOMP levels ( $p < 0,0001$ ) and ESR ( $p < 0,04$ ). In the SpA group elevated sCOMP levels were found only in patients with peripheral arthritis ( $p < 0,0005$ ). In this group we could not find a difference in laboratory and clinical parameters.

**Conclusion:** Serum levels of COMP have been described as valuable parameter for disease activity in rheumatoid arthritis, even as prognostic factor for radiological progression within five years. Increased sCOMP levels could be an indicator for the current extent of cartilage destruction in patients with active psoriatic arthritis in contrast to patients with SpA. These findings make sCOMP valuable as parameter for disease observation not only in RA, but also in PsA.

In the SpA group only patients with peripheral arthritis showed discretely elevated sCOMP levels. In conclusion sCOMP seems to be a highly specific marker for cartilage degradation only in PsA and RA.

## ENTZÜNDLICHER RÜCKENSCHMERZ: UNZUREICHENDER PARAMETER FÜR DIE DIAGNOSE EINER SPONDYLARTHROPATHIE IN EINER FRÜH-SPONDYLARTHROPATHIE-KLINIK

J. Hermann, H. Gießauf, W. B. Graninger  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Hintergrund:** Die Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz werden als einfach

zu handhabende Screening-Methode zur Diagnose einer Spondylarthropathie (SpA) verwendet [1]. Trotzdem ist die Diagnose einer SpA im Durchschnitt mehr als 8 Jahre verzögert [2].

**Ziel der Studie:** Beurteilung der Wertigkeit eines mehrstufigen Zuweisungsablaufes und der Anwendung der Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz zur Diagnose einer SpA.

**Methoden:** Nach Einrichtung einer Früh-Spondylarthritiss-Ambulanz wurden praktische Ärzte in Südösterreich über die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes informiert und gebeten, Patienten unter 45 Jahren mit einem chronischen Rückenschmerz und einem weiteren Symptom des entzündlichen Rückenschmerzes telefonisch vorzustellen. Nach Überprüfung der Kriterien am Telefon erhielten die Patienten einen Termin in der rheumatologischen Ambulanz, wo den Patienten ein Fragebogen zur Erhebung der Familienanamnese, der Qualität des Rückenschmerzes, zur Erhebung der Krankheitsaktivität mittels BASDAI und der Morgensteifigkeit vorgelegt wurde. Nach Erhebung der Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes durch den Arzt, einer klinischen Untersuchung, einer Bestimmung der Akut-Phase-Reaktionen im Blut, Röntgen der Iliosakralgelenke und Magnetresonanztomographien klinisch auffälliger Regionen wurde die Diagnose einer Spondylarthropathie anhand der ESSG-Kriterien und die Diagnose einer degenerativen oder funktionellen Wirbelsäulenerkrankung nach Ausschluß eines Entzündungsgeschehens anhand der radiologischen Veränderungen gestellt.

**Resultate:** Von April bis November 2005 wurden 100 Patienten mit Verdacht auf entzündlichen Rückenschmerz vorgestellt und nach Ausschluß von 8 Patienten wegen Überschreiten des Alterslimits 93 Patienten ausgewertet. 33 von 92 Patienten (35,9%) litten an einer SpA (19 ankylosierende Spondylitis, 8 undifferenzierte SpA, 2 Spondylarthritiss psoriatica und 1 enteropathische SpA), 41 Patienten litten an einer Diskopathie und bei 10 Patienten bestand eine Chondrose oder Skoliose der Wirbelsäule. Die Sensitivität und Spezifität unseres Vorgehens für die Diagnose einer SpA betrug 68,2 bzw. 57,7%. Die mediane Symptomedauer bis zur Diagnose einer SpA betrug 2,5 Jahre. SpA-Patienten berichteten gleich häufig über Nachtschmerzen wie Patienten mit nicht-entzündlichem Rückenschmerz, und die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes erfüllten SpA-Patienten nur schwach signifikant häufiger. Nach Durchführung einer multivariaten Regressions-

analyse waren lediglich die Angabe eines zum Erwachen führenden nächtlichen Spontanschmerzes, eine BSG > 20 mm/h und HLA-B27 mit dem Vorliegen einer SpA unabhängig und positiv assoziiert. Im Gegensatz dazu war das Vorliegen eines Halswirbelsäulenschmerzes mit einer degenerativen Wirbelsäulenerkrankung assoziiert.

**Zusammenfassung:** Um die Diagnose einer SpA frühzeitig stellen zu können, ohne die Kapazität eines tertiären Zentrums zu überlasten, sollten praktische Ärzte über die Kriterien des entzündlichen Wirbelsäulenschmerzes informiert werden und Patienten vor der Vorstellung in einem rheumatologischen Zentrum telefonisch evaluiert werden. Die geringe Assoziation von klinischen Symptomen mit dem Vorliegen einer SpA im Frühstadium der Erkrankung könnte für die lange Dauer bis zur Diagnose einer SpA verantwortlich sein.

**Literatur:**

1. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977; 237: 2613–2614.
2. 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: 61–66.

## EINFLUSS DER TNF-BLOCKER AUF DEN GESUNDHEITZUSTAND DER PATIENTEN MIT ANKYLOSIERENDER SPONDYLITIS IN DER BEVÖLKERUNG

J. Hermann, Th. Müller, B. Yazdani-Biuki, W. Graninger  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Hintergrund:** Bis zur Einführung der TNF-Blocker bestand die Therapie der ankylosierenden Spondylitis (AS) hauptsächlich in der Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika und in der Verordnung einer sogenannten „Bechterew-Gymnastik“ [1].

**Ziel:** Evaluation des Gesundheitszustandes von AS-Patienten vor und nach der Einführung von TNF-Blockern und Beurteilung der Wirksamkeit der Therapeutika aus Sicht der Patienten.

**Methoden:** In einer Querschnittsuntersuchung im Jahr 2003 und nach der Einführung der TNF-Blocker 2005 untersuchten

wir den Krankheitszustand von AS-Patienten in der Bevölkerung durch die Erhebung der Krankheitsaktivität (BASDAI), des Funktionszustandes (BASFI) der Schmerzintensität in der Woche vor der Befragung (11-Punkte-VAS). Dabei wurden alle Patienten, die der Vereinigung Morbus Bechterew in Österreich angehören, angeschrieben und gebeten, den mitgelieferten Fragebogen auszufüllen und innerhalb von drei Monaten zurückzusenden. Zudem wurde die Verteilung der von Ärzten verordneten Immunmodulatoren und deren Wirksamkeit anhand eines Fragebogens und unter Verwendung einer VAS (0–10) abgefragt.

**Ergebnisse:** Bei der ersten Befragung retournierten 668 AS-Patienten (47,7%) [469 Männer, 197 Frauen; Alter 52 (12) Jahre, Mittelwert (SD)] den ausgefüllten Fragebogen und berichteten einen medianen (Variationsbreite) BASDAI von 4,8 [0,9–9,6], einen medianen BASFI von 4,4 [1–10] und einen medianen Schmerzbereich von 5 [1–10]. In der zweiten Umfrage 2005 retournierten 368 AS-Patienten (38,8%) [245 Männer, 123 Frauen; mittleres Alter 53 (12) Jahre] den Fragebogen. Der mediane Schmerzscore und die Funktion (gemessen anhand des BASFI) verbesserten sich im genannten Zeitraum signifikant auf 4 [1–10] bzw. 3,8 [1–10] ( $p < 0,001$ ). Die Krankheitsaktivität blieb hingegen mit einem medianen Wert von 5,0 [0,5–10] unverändert, obwohl sich die klinischen Beschwerden bei den 58 mit TNF-Blocker behandelten AS-Patienten um 72 (25) % im Mittel verbesserten. In der Woche vor der Befragung wurden 62,8% der AS-Patienten mit NSAR, 16,8% mit TNF-Blocker, 16,2% mit Sulfasalazin und 9,5% mit Methotrexat behandelt. 83,5% der Patienten gaben an, in der letzten Woche vor der Befragung eine Bechterew-Gymnastik und 45,7% eine Atemgymnastik gemacht zu haben.

**Zusammenfassung:** Seit der Einführung von TNF-Blocker in der Therapie der AS haben sich sowohl die Funktion als auch die Schmerzintensität bei den untersuchten Patienten signifikant verbessert. Obwohl insgesamt keine Reduktion der Krankheitsaktivität gefunden wurde, verbesserte sich die klinische Symptomatik der mit TNF-Blockern behandelten Patienten um im Mittel mehr als zwei Drittel.

**Literatur:**

1. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316–20.

## AUTOANTIGEN SPECIFIC B- AND T-CELL RESPONSES IN RATS WITH PRISTANE-INDUCED ARTHRITIS

M. H. Hoffmann, J. Tuncel, K. Skriner, M. Tohidast-Akrad, B. Türk, S. Pinol-Roma, C. Serre, G. Schett, J. S. Smolen, R. Holmdahl, G. Steiner  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Introduction:** Pristane-induced arthritis (PIA) in rats is considered an excellent model for rheumatoid arthritis (RA) since it fulfils the criteria for RA including a chronic relapsing disease course and is not dependent on immunization with exogenous antigen. Although the adjuvant pristane is not immunogenic, the disease is MHC associated and dependent on the activation of (autoreactive) T cells. However, so far it has not been possible to link the immune response to joint antigens or other endogenous components. It was therefore the aim of this study to analyse B- and T-cell responses to candidate autoantigens such as rheumatoid factor, heat shock proteins, citrullinated proteins, glucose-6-phosphate isomerase, and hnRNP-A2 (A2/RA33) in rats with PIA.

**Methods:** AutoAb against RA-associated autoantigens were determined by ELISA and immunoblotting. IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-6 and TNF secretion upon coculture with candidate autoantigens by rat splenocytes and lymph node cells as well as by splenocytes from MyD88<sup>ko</sup> and WT mice was determined by ELISA. PIA was histologically characterized by toluidine blue, hematoxylin & eosine, and tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) staining expression of hnRNP-A2 in joints and organs of rats was analysed by immunohistochemistry and Western blotting.

**Results:** Autoantibodies to hnRNP-A2 were detectable in sera of pristane-primed rats already before disease onset, reaching maximum levels during acute phase. Apart from rheumatoid factor autoAbs to other antigens including anti-CCP were not detected. CD4<sup>+</sup> lymph node cells isolated 10 days after pristane injection produced IFN- $\gamma$  and TNF but not IL-4 in response to stimulation with hnRNP-A2, whereas none of the other candidate antigens elicited cytokine secretion. Furthermore, hnRNP-A2 was heavily overexpressed in joints of rats with PIA compared to healthy animals. In addition, hnRNP-A2 stimulated non primed cells to produce inflammatory cytokines like TNF and IL-6 in a MyD88-dependent manner.

**Discussion:** The early presence of autoAbs and autoreactive T-cells to hnRNP-A2 in conjunction with overexpression in inflamed joints and its immune stimulatory activity suggest this autoantigen to play a pathogenic role in PIA and possibly also in RA.

## PATHOMECHANISMEN DER TNF-ABHÄNGIGEN, INFLAMMATORISCHEN KNORPELZERSTÖRUNG

A. Korb, B. Türk, J. S. Smolen, K. Redlich  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Die rheumatoide Arthritis (RA) stellt eine chronisch entzündliche Systemerkrankung dar, bei welcher der periphere Gelenkbefall im Vordergrund steht. Die entzündliche Infiltration von Knorpel und subchondralem Knochen führt zu einem Funktionsverlust der betroffenen Gelenke und somit zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Erkrankten.

Deshalb ist es von besonderem Interesse, den zeitlichen Ablauf der Knorpel- und Knochendestruktionen festzustellen und zu untersuchen, ob die Möglichkeit einer Reversibilität bzw. eines Sistierens der Gelenkveränderungen besteht.

**Methode:** Zur Untersuchung der Pathomechanismen einer inflammatorisch bedingten Destruktion des Gelenkknorpels wurde das TNF-transgene (hTNFtg) Mausmodell der RA angewandt. Arthritische hTNFtg Mäuse wurden, beginnend mit der 2. bis zur 14. Lebenswoche, im Abstand von 14 Tagen getötet und entkalkte, Paraffin-eingebettete Schnitte der Hinterpfoten hinsichtlich histopathologischer Veränderungen untersucht. Dazu wurden Knorpelfläche als auch -dicke histomorphometrisch bestimmt und der Proteoglykanverlust mittels Toluidinblau-gefärbten Schnitten analysiert. Das Ausmaß an Inflammation wurde quantifiziert, indem die Fläche von entzündlich-hyperplastischem Synovialgewebe zu den Untersuchungszeitpunkten gemessen wurde. Die Länge der Anhaftungszone zwischen Pannusgewebe und Knorpeloberfläche diente als Maß für das „Attachment“. Analog wurde das Ausmaß der subchondralen Pannusinvasion bestimmt.

**Ergebnisse:** Über den gesamten Beobachtungszeitraum nahm die Inflammation zu (mittleres Inflammationsareal der 2. Woche

0,025 mm<sup>2</sup>, 14. Woche 0,65 mm<sup>2</sup>; p < 0,05), wobei insbesondere zwischen der Woche 4 und 6 ein massiver Anstieg der Synovitis zu beobachten war (mittleres Inflammationsareal 4. Woche 0,029 mm<sup>2</sup> vs 6. Woche 0,78 mm<sup>2</sup>; p < 0,05). Das Maximum des Knorpelverlustes fand sich jedoch zwischen der Pannusformation und der zugrundeliegenden Entzündung. Beim Proteoglykangehalt kam es ab der 4. Woche, parallel mit der Pannusformation, zu einer deutlichen Zunahme des Anteils an entfärbter Knorpelmatrix. Ähnlich wie bei der RA kam es in dem untersuchten Mausmodell zu einem Anhaften des Pannusgewebes an den Gelenkknorpel, ausgehend von der Knorpel-Knochengrenze. Dieses „Attachment“ zeigte eine spezifische räumliche und zeitliche Verteilung. Zudem fand sich ab der 4. Woche eine deutliche Unterminierung des artikulären Knorpels durch das Pannusgewebe.

**Diskussion:** Unsere Daten belegen, daß die Mechanismen der Pannusbildung und der Verlust von Proteoglykanen im artikulären Knorpel eng miteinander verbunden sind. Gleichzeitig zeigen sie aber, daß es bei hTNFtg Mäusen zu einem frühen Knorpelverlust kommt, der von der akuten Inflammation weitgehend unabhängig ist.

## KONTROLLIERTE, RANDOMISIERTE, DOPPELBLINDE PILOTSTUDIE ZUR ERFASSUNG DER WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT EINER HOLOPATHISCHEN MAGNETFELD THERAPIE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER POLYARTHRITIS

H. Larcher<sup>1</sup>, B. Jahn<sup>2</sup>, P. Lueth<sup>1</sup>, O. Euler<sup>1</sup>, E. Mur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Physikalische Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Institut für Biostatistik, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung:** Diese klinische Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer speziellen, unter Berücksichtigung von Prinzipien der Homöopathie, traditioneller chinesischer Medizin, Akupunktur sowie der Chaostheorie modulierten Magnetfeldtherapie bei Patienten mit aktiver chronischer Polyarthritits (cP) zu untersuchen.

**Methoden:** 21 Patienten (14 Verum, 7 Placebo) mit aktiver cP wurden in eine placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Pilotstudie einbezogen. Die Patienten wurden für 6 Wochen jeweils 3mal pro Woche für ca. 1,5 Stunden mit Ganzkörper-Magnetfeldtherapie (10 Hz, max. 20 µT) behandelt. Untersuchungen der klinischen und laborchemischen Parameter erfolgten zu Therapiebeginn, nach 2 und 6 Wochen (= Therapieende) sowie nach 9 Wochen (= 3 Wochen nach Ende der Therapie).

**Resultate:** Hinsichtlich des Hauptzielkriteriums DAS28 zeigten sich weder zwischen noch innerhalb der beiden Behandlungsgruppen signifikante Unterschiede. Innerhalb der Verumgruppe wurde eine Reduktion des Ritchie Articular Index (-30%, p = 0,011), der Zahl der geschwollenen Gelenke (-24,6%, p = 0,004) und der Dauer der Morgensteifigkeit (-36%, p = 0,028) festgestellt. Außerdem zeigte sich eine signifikante Verbesserung in der ärztlichen Einschätzung der Krankheitsaktivität (p = 0,02) und des Befindens der Patienten (p = 0,003). Während der gesamten Behandlungszeit wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet.

**Schlußfolgerung:** In der vorliegenden Pilotstudie konnte für die eingesetzte Form von Magnetfeldtherapie gezeigt werden, daß es sich dabei um eine sichere Anwendung handelt, die ein Potential für positive Effekte bei Patienten mit chronischer Polyarthritits aufweist. Diese Beobachtungen sollten in Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl weiter evaluiert werden.

## PATIENTENPROFIL FÜR DEN EINSATZ VON BIOLOGIKA BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS (RA), ARTHRITIS PSORIATICA (PSA) UND SPONDYLITIS ANKYLOSANS (SPA)

B. F. Leeb<sup>1</sup>, M. Ausserwinkler<sup>2</sup>, E. Böttcher<sup>3</sup>, H. P. Brezinschek<sup>4</sup>, C. Czerwenka<sup>5</sup>, M. Herold<sup>6</sup>, H. Hitzelhammer<sup>7</sup>, F. Mayrhofer<sup>8</sup>, R. Puchner<sup>9</sup>, F. Rainer<sup>10</sup>, B. Rintelen<sup>1</sup>, M. Schirmer<sup>11</sup>, U. Stuby<sup>12</sup>, H. Bröll<sup>3</sup>

<sup>1</sup>1. und 2. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-Klinikum NÖ, Stockerau; <sup>2</sup>Sanatorium Treibach-Althofen; <sup>3</sup>Rheumazentrum Wien-Oberlaa; <sup>4</sup>Klinische Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Graz; <sup>5</sup>EMCO-Privatklinik, Hallein; <sup>6</sup>Rheumaambulanz

der Medizinischen Klinik, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>7</sup>Ambulatorium Strohgasse der WrGKK, Wien; <sup>8</sup>Sonderkrankenanstalt der PVA, Bad Schallerbach; <sup>9</sup>Ordination, Wels; <sup>10</sup>Medizinische Abteilung, KH der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg; <sup>11</sup>Medizinische Abteilung, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt; <sup>12</sup>2. Medizinische Abteilung, AKH Linz

**Grundlage und Zielsetzung:** Empfehlungen zur Verschreibung von Biologika basieren auf Gruppenergebnissen. Die dabei herangezogenen Parameter sind auf Gruppenebene validiert, inwieweit eine Deduktion dieser Ergebnisse auf den Einzelpatienten möglich ist, ist zu hinterfragen. Zielsetzung dieser Arbeitsgruppe war es, auf der Basis von „Experts' opinion“ patientenrelevante Parameter und Grenzen für diese zu finden, die zur Indikationsstellung für Biologika herangezogen werden könnten.

**Methode:** Dazu wurde ein modifizierter Delphi-Prozess angewandt. In einer ersten Runde wurden von den Teilnehmern „Points to consider“ angegeben, die sie für die Indikationsstellung eines Biologikums für relevant hielten. Diese wurden zentral (BR, BFL) redaktionell bearbeitet, und anschließend wurden in drei Delphirunden die relevanten Parameter ausgefiltert. Als angenommen galt ein Parameter bei einer Zustimmung von 60%. **Tabelle 2** beschreibt jene „Points to consider“, die für die Indikationen rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Spondylitis ankylosans ermittelt wurden.

Anschließend wurden im Rahmen eines Konsensus-Meetings die Meßmethoden und auch untere Grenzwerte (Mittelwert: 95% CI) per Voting ermittelt.

**Zusammenfassung:** Es gelang im Rahmen dieses modifizierten Delphi-Prozesses Konsensus über „Points to consider“ hinsichtlich der Indikation zur Einleitung einer Biologika-

Therapie zu ermitteln, die zum Teil über die aus Studien abgeleiteten Empfehlungen hinausgehen.

**Ausblick:** Die so ermittelten Parameter sollen nun retrospektiv einer Überprüfung unterzogen werden, um eventuell eine Gewichtung der Einzelparameter herbeiführen zu können.

Diese Aktivität wurde von Wyeth-Austria finanziell unterstützt.

## HYALURONAN (ERECTUS®) IN DER BEHANDLUNG DER OSTEOARTHRITIS (OA) DES KnieGELENKES – ERGEBNISSE EINER OFFENEN ANWENDUNGSBEOBACHTUNG

B. F. Leeb<sup>1</sup>, H.-J. Latta<sup>2</sup>, P. Haindl<sup>1</sup>, A. Maktari<sup>1</sup>, B. Rintelen<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>1. und 2. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-Klinikum NÖ, Stockerau; <sup>2</sup>Abteilung für Orthopädische Schmerztherapie, Orthopädisches Spital, Wien-Speising

Das Ziel der Untersuchung war es, praxisrelevante Daten hinsichtlich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Auswirkung auf die Lebensqualität einer in Österreich neu zugelassenen Hyaluronan-Präparation (Erectus®; MW 1.100 KD) zu erhalten.

**Patienten und Methodik:** Zu diesem Zweck wurden 204 PatientInnen mit OA des Kniegelenkes, Kellgren-Lawrence (KL) I–III; (mean 61,1 a (31 a–100 a); mean BMI 26,9; 57,2% weiblich, 42,8% männlich) von Oktober 2005 bis April 2006 in diese offene multizentrische Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. Die PatientInnen erhielten fünf Injektionen Erectus® intraartikulär im

Abstand von 1 Woche. Primärer Endpunkt war die Verbesserung des Ruheschmerzes zu Visite 5 (Woche 5). Sekundäre Endpunkte waren Verbesserung des Ruheschmerzes bei Visite 6 (Woche 13) sowie Bewegungsschmerz, Beweglichkeit und Zufriedenheit mit der Lebenssituation. Alle Parameter wurden von den PatientInnen anhand einer Likert-Skala (0–10) beurteilt. Darüber hinaus erfolgte die Beurteilung von Gesamtwirksamkeit, Verträglichkeit und Gesamtzufriedenheit durch Prüfarzt und PatientIn.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels T-Test und Chi-square-Test. Fehlende Werte wurden gemäß LOCF ersetzt.

**Ergebnisse:** Der Ruheschmerz wurde von den PatientInnen zu Beginn mit im Mittel 4,68 angegeben und verbesserte sich auf 2,04 bei Visite 5, bzw. auf 1,8 bei Visite 6 (p < 0,01). Die Verbesserung war bei PatientInnen mit KL-Grad I am stärksten und bei KL III am geringsten ausgeprägt. Die subjektive Beurteilung der Beweglichkeit sowie die Zufriedenheit, mit dem aktuellen Krankheitszustand längerfristig leben zu müssen, verbesserte sich ebenfalls signifikant (p < 0,01), wobei dabei interessanterweise die stärksten Veränderungen bei PatientInnen mit KL III festzustellen waren.

PatientInnen und Behandler beurteilten die globale Wirksamkeit parallel positiv, wie auch die Verträglichkeit. Die Beurteilung der Gesamtzufriedenheit nach einem Schulnotensystem (1–5) ergab einen Mittelwert von 1,7 (Ärzte) bzw. 1,84 (PatientInnen) bei Visite 5 bzw. 1,65 und 1,73 bei Visite 6.

Unerwünschte Wirkungen traten bei 5 PatientInnen (2,5%) auf und umfaßten Rötung/Reizung an der Punktionsstelle (n = 2), Lumbalgie (1), allergische Reaktion (1) und Erguß (1). Alle diese Ereignisse waren reversibel.

**Zusammenfassung:** Die Ergebnisse dieser offenen Anwendungsbeobachtung sind ein erneuter deutlicher Hinweis auf einen positiven symptomatischen Effekt einer intraartikulären Hyaluronan-Therapie bei OA des Kniegelenkes. Darüber hinaus belegen die Ergebnisse dieser Untersuchung auch den allen SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis) zugeschriebenen Carry-over-Effekt. Das Risiko der Therapie kann anhand dieser und auch anderer Ergebnisse als gering erachtet werden. Außerdem ergeben sich interessante Hinweise hinsichtlich Mechanismen zur Krankheitsbewältigung mit zunehmender Krankheitsdauer, die zu weiteren Analysen Anlaß geben werden.

Diese Untersuchung wurde von CSC-Pharma gesponsert.

Tabelle 2: Leeb B. et al.: „Points to consider“ für Indikationen RA, PsA, SpA

RA (Meßmethode)	PsA (Meßmethode)	SpA (Meßmethode)
SJC (total joint count)	SJC (TJC + Daktylitis + Enthesitis)	BASDAI (Zahl)
TJC (total joint count)	TJC (TJC + Daktylitis + Enthesitis)	Versagen bzw. Ansprechen von NSAID (Zahl)
VAS pat global (0–100 cm)	Ausdehnung des Hautbefalls (phys. ass.)	Pos. Radiologie inkl. MRI (ja/nein; phys. ass.)
DAS (DAS28)	Achsenskelettbeteiligung (ja/nein; phys. ass.)	Vorliegen bzw. Ausmaß einer peripheren Arthritis (SJC + TJC + Daktylitis + Enthesitis)
CRP (mg/l; g/l)	DMARD-Versagen (Zahl + Art)	
ESR (1. Stunde)	Radiolog. Progression (ja/nein; phys. ass.)	
DMARD-Versagen (Zahl + Art)		
Radiolog. Progression (ja/nein; phys. ass.)		

## REDUKTION DES GASTROINTESTINALEN RISIKOS IN PARALLELITÄT ZUR VERMINDERTEN SCHMERZMEDIKATION NACH WIEDERHOLTER RADONSTOLLENTHERAPIE BEI SPONDYLITIS ANKYLOSANS – 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, Böckstein/Badgastein;  
<sup>2</sup>Karl Aschoff-Klinik, Bad Kreuznach, Deutschland

**Einleitung:** Der langfristige Zusatznutzen einer wiederholten Radonstollentherapie im Rahmen der stationären Rehabilitation bei Spondylitis ankylosans ist dokumentiert: Der NSAR-Verbrauch sinkt über den Verlauf von 12 Jahren deutlicher, wenn in der wiederholten Reha-Behandlung regelmäßig auch die Radontherapie verabreicht wird.

Entsteht daraus auch faktisch eine Verminderung gastrointestinaler Komplikationen, die ja als UAW bei einer Langzeitmedikation mit NSAR zu erwarten sind?

**Methoden:** 12-Jahres-Langzeit-Follow-up einer kontrollierten Studie mit 100 Patienten mit Spondylitis ankylosans (T0 = 1990–1992).

Die Prüfgruppe erhielt regelmäßig Radonstollentherapie im Rahmen der regelmäßigen Reha, die Kontrollgruppe erhielt sporadisch oder gar keine Radonstollentherapie bei regelmäßiger Reha.

**Zielvariablen:** NSAR-Einnahmetage/Woche, Einnahme von Protonenpumpenhemmern, gastrointestinale Diagnostik und Krankenhausaufenthalte wegen gastrointestinaler Komplikationen im Verlauf.

**Ergebnisse:** Während sich der NSAR- (und Coxibe-) Verbrauch in der Kontrollgruppe im Verlauf von 12 Jahren kaum verändert hat, werden in der Radongruppe nach 12 Jahren deutlich ( $p < 0,05$ ) weniger NSAR (+ Coxibe) eingenommen. Aus der Radongruppe kommt bei T-end ein deutlich größerer Prozentsatz ohne NSAR aus als in der Kontrollgruppe. Umgekehrt nehmen aus der Kontrollgruppe deutlich mehr Probanden täglich NSAR ein (im Chi-Quadrat-Test signifikanter Gruppen-Unterschied).

Gastrointestinale Diagnostik war in den 12 Jahren in beiden Gruppen gleich häufig durchgeführt worden. Magenschutzpräparate wurden in beiden Gruppen gleich häufig eingenommen.

Gastrointestinale Komplikationen mit der Notwendigkeit stationärer Therapie wurden aber in der Kontrollgruppe mit 18 % deutlich häufiger berichtet als in der Radongruppe mit 5 %. Dabei kamen Magenblutungen und Darmblutungen ausschließlich in der Kontrollgruppe vor.

**Diskussion:** Der Zusatznutzen wiederholter Radonstollentherapie im Rahmen regelmäßiger Reha-Behandlung bei Spondylitis ankylosans zeigt sich als langfristige Einsparung an NSAR mit einer faktischen Reduktion gastrointestinaler Komplikationen.

## PRÄMATURE ALTERUNG DES IMMUNSYSTEMS BEI KINDERN MIT JUVENILER IDIOPATHISCHER ARTHRITIS

M. Prelog<sup>1</sup>, N. Schwarzenbrunner<sup>1</sup>, M. Sailer-Höck<sup>1</sup>, M. J. Ausserlechner<sup>1</sup>, H. Kern<sup>1</sup>, A. Klein-Franke<sup>1</sup>, C. Duftner<sup>2</sup>, C. Dejaco<sup>2</sup>, C. Koppelstätter<sup>2</sup>, L. B. Zimmerhackl<sup>1</sup>, J. Brunner<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Abteilung für Pädiatrie, und <sup>2</sup>Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung:** Bei der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA) im Kindesalter handelt es sich um einen chronisch inflammatorischen Prozeß, der durch Autoimmunmechanismen getriggert wird. Es gibt Hinweise, daß bei Autoimmunerkrankungen eine abnorme T-Zell-Dynamik im Sinne von einer vorzeitigen Alterung des Immunsystems eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Autoreaktivität spielen könnte. Gegenstand der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, ob Kinder mit JIA eine prämatüre Alterung des Immunsystems, wie es bei Erwachsenen mit Autoimmunerkrankungen beobachtet wurde, aufweisen.

**Methoden:** Es wurden die T-Zell-Subpopulationen von 32 Patienten (Altersmedian 12,7; Alter 2 bis 18 Jahre; 71 % Mädchen) im Vergleich zu alters- und geschlechtsgemachten Kontrollen mittels FACS analysiert: CD4+CD28+CD45RA+ naive T-Zellen; CD4+CD28+CD45RO+-Gedächtnis-T-Zellen; CD4+CD28-CD45RA+/CD45RO+-Effektor-T-Zellen. Intrazelluläre Zytokine (IL-2, IL-4, IFN-gamma, TNF-alpha) wurden in den Subpopulationen untersucht. T-Cell Receptor Excision Circles (TREC), Marker für die Replikation und Alterung von naiven T-Zellen beim Menschen und die Telomerlänge wurden in CD4+ naiven T-Zellen mittels quantitativer PCR bestimmt.

**Ergebnisse:** Bis zum Alter von 15,6 Jahren zeigten die Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Verminderung von CD4+ naiven T-Zellen und eine Abnahme der TREC pro ml CD4+ naive T-Zellen, wie es auch bei einer vorzeitigen Alterung des Immunsystems beobachtet wird. Weiters wurde ein Verkürzung der Telomerlängen in CD4+ naiven T-Zellen gemessen. CD4+ und CD8+ naive T-Zellen von Patienten zeigten signifikant mehr intrazelluläres IL-2 als gesunde Kontrollpersonen.

**Schlußfolgerung:** Aus den vorliegenden Daten ergeben sich Hinweise auf eine vorzeitige Alterung des Immunsystems bei Kindern mit JIA, möglicherweise bedingt durch einen chronisch inflammatorischen Immunsstatus. Eine prämatüre Alterung des Immunsystems wird jedoch auch als Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen diskutiert und könnte bei der Entstehung von JIA im Kindesalter ursächlich eine Rolle spielen.

Zeichen von Immunoseneszenz führten zu der Entwicklung der Hypothese eines „Immunrisiko-Phänotyps“, der Krankheiten typisch für ältere Menschen begünstigt, wie Arteriosklerose, neurodegenerative Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen. Neue Therapiestrategien werden auf die Prävention einer prämatüreren Alterung des Immunsystems bereits im Kindesalter abzielen müssen.

## LEFLUNOMIDE AND CHLOROQUIN COMBINATION THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A PILOT STUDY

B. Rintelen, I. Andel, J. Sautner, B. F. Leeb  
<sup>2</sup> Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-Klinikum, Stockerau

**Objective:** To assess the efficacy and tolerability of a combination of Leflunomide (LEF) and Chloroquin (ChL) in patients with Rheumatoid Arthritis (RA).

**Patients and methods:** 15 female RA patients (46 years–80 years, mean disease duration: 100,7 months; 11 pts. RF+) were enrolled into this open trial. Patients were either treatment failures or partial responders on LEF (n = 6) or ChL (n = 9). The DAS28 as well as morning stiffness (MST) were evaluated at week 8 and 16. Safety was assessed by reporting of side effects, laboratory examinations and blood pressure measuring at these time points respectively.



**Results:** Baseline mean DAS28 amounted to 5,61 and decreased to 4,54 at week 8 ( $p = 0,023$ ) and to 3,79 ( $p = 0,00031$ ) at week 16. MST remained unchanged. DAS28 values decreased statistically significantly in originally ChL treated patients with additional LEF but did not in LEF pats with additional ChL ( $\Delta$ DAS28: 1,48; 2,29 vs. 0,60; 0,87). At week 16 in 9 of the remaining 13 patients (69%) a moderate ( $\Delta$ DAS28 > 0,6) and in 6 patients (46%) a significant response ( $\Delta$ DAS28 > 1,2) according to the EULAR response criteria (EULARC) could be achieved.

Adverse reactions were observed in 4 patients. 3 patients had to be withdrawn from the study.

**Conclusion:** Combination therapy with LEF and ChL was effective and overall well tolerated. The far higher treatment response could be observed in originally ChL treated patients after initiation of LEF.

**Reference:**  
Clin Rheumatol 2006; 25: 557-9.

## A TOOL FOR THE ASSESSMENT OF HAND INVOLVEMENT IN RHEUMATIC DISORDERS IN DAILY ROUTINE – THE SF-SACRAH (SHORT-FORM SCORE FOR ASSESSEMENT AND QUANTIFICATION OF CHRONIC RHEUMATIC AFFECTIONS OF THE HANDS)

B. Rintelen, A. Maktari, J. Sautner, P. Haindl, B. F. Leeb  
2. Medizinische Abteilung; NÖ Zentrum für Rheumatologie; Humanis-Klinikum, Stockerau

**Background:** We have developed two questionnaires, namely the SACRAH, comprising 23 visual analogue scales (VAS), and the M-SACRAH, comprising 12 VAS, to quantify hand involvement during rheumatic disorders [1, 2]. For their length both do not meet the needs of daily routine.

**Objective:** To establish a questionnaire, applicable in daily routine, to quantify impairment and disability in patients with hand disorders.

**Methods:** Factor analysis of the M-SACRAH in 61 patients with hand osteoarthritis (OA) analysis revealed a high degree of redun-

dancy. Therefore the smallest number of questions providing reasonable reliability (standardized item alpha > 0,7) was identified by combining the questions showing the highest item loadings. This newly established scale, the SF-SACRAH was then investigated for its properties and also compared to the original SACRAH in 172 patients with hand OA ( $n = 69$ ) and Rheumatoid Arthritis (RA,  $n = 103$ ), who were assessed to create the respective scale.

**Results:** A questionnaire comprising five VAS (the SF-SACRAH) was found to provide reasonable internal consistency (standardized item alpha = .731). In addition, it showed a highly significant correlation to the M-SACRAH ( $r = .944$ ) as well as to patient's (PGA) and physician's global assessment (PhGA) ( $r = .639$ ,  $r = .492$ ; both  $p < .001$ ).

In the second cohort standardized item alpha for the SF-SACRAH amounted to .837 and the correlation between the SF-SACRAH and the original SACRAH score [1] was statistically highly significant ( $r = .933$ ,  $p < .001$ ) in those patients with hand OA and RA. The correlation between the SF-SACRAH and PGA as well as PhGA was .784 and .646 ( $p < .001$ ) respectively.

**Conclusion:** A short and easily applicable questionnaire to assess hand impairment in rheumatological patients could be established by reducing the number of questions of the M-SACRAH from twelve to five. The acceptable decrease in internal consistency can be regarded outweighed by the shortness of the scale.

ACR Washington 2006; Poster 1758.

**Reference:**  
1. Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. SACRAH – A Score for Assessment and Quantification of Chronic Rheumatic Affections of the Hands. Rheumatol (Oxf) 2003; 42: 173-8.  
2. Sautner J, Andel I, Rintelen B, Leeb BF. M-SACRAH. A modified, shortened version of SACRAH (Score for the Assessment and Quantification of Chronic Rheumatoid Affections of the Hands). Rheumatol (Oxf) 2004; 43: 1409-13.

## RHEUMATOID ARTHRITIS DISEASE ACTIVITY INDEXES ARE NOT INFLUENCED BY UNDERLYING DIABETES OR HYPERTENSION

B. Rintelen, J. Sautner, I. Burgschmidt, Ch. Fassel, B. F. Leeb  
2. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-Klinikum, Stockerau

**Objective:** To obtain information as to whether commonly applied Rheumatoid Arthritis (RA) disease activity indexes may be influenced by underlying Diabetes mellitus or Hypertension.

**Patients and Methods:** 252 RA out-patients (mean age 63,1 years, 201 female) were routinely assessed from August to December 2005 by applying the disease activity score including a 28 joint count (DAS28), the simplified disease activity index (SDAI), the clinical disease activity index (CDAI) and the modified health assessment questionnaire (HAQ). 118 of them (59,22 years mean; 92 female) had neither coexisting diabetes nor hypertension (pureRA), 31 patients (74,1 years mean, 22 female) aside RA also suffered from diabetes (diabRA) and 103 patients (66,8 yrs mean, 87 female) had RA accompanied by hypertension (hyperRA).

The disease activity indexes' values as well as their single components were compared by applying the Mann-Whitney U-test.

**Results:** RA patients with one concomitant disease were significantly older ( $p < 0,05$ ), the female/male ratio was similar in all three patient groups.

The mean blood pressure in hyperRA patients amounted to 139,8/79,2 mmHG ( $p = 0,02$  vs. pureRA), the mean HbA1C in diabRA pats was 7,2% ( $\pm 1,12$ ).

No significant differences with respect to the DAS28, the SDAI, the CDAI and the HAQ could be found in these three patient groups. The patient and physician dependent parameters, namely the tender and swollen joint count as well as patient's and physician's global assessment also did not show significant differences. However, ESR and CRP were significantly higher in diabRA pats ( $p = 0,01$ ), and the ESR was also higher in hyperRA pats ( $p < 0,01$ ).

**Conclusion:** Influences of concomitant diabetes mellitus or hypertension on the commonly applied RA monitoring tools are not to be expected.

**Reference:**  
Ann Rheum Dis 2006; 65 (Suppl II): 630.

## HIGH DAS28 VALUES ARE NOT ALWAYS RELATED TO RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY

B. Rintelen, J. Sautner, B. F. Leeb  
2. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-Klinikum, Stockerau

**Objective:** To present 4 patients with elevations of DAS28 values not related to Rheumatoid Arthritis activity but infectious complications.

**Methods:** DAS28 values are part of the routine monitoring programme for RA patients. The DAS28 comprises tender and swollen joint counts (TJC, SJC) of a 28 joint count, patient's global assessment measured by VAS (PGA) and the ESR (1<sup>st</sup> hour). Each parameter has a different weighting in calculating the total score. The average DAS28 of the out patients amounts to  $3,47 \pm 1,49$ .

**Results:** Patient no. 1: female, 62 years; RA duration 52 years; corticosteroids up to 50 mg/day; bedridden, fever up to 40° Celsius during the last six months, DAS28: 5,07 (TJC 1; SJC 1; ESR 57; PGA 100); additionally: leucocytosis, CRP 12,6 mg/dl; blood cultures: streptococci; DAS28 after antibiotic treatment 3,22 ( $\Delta$ DAS: 1,85)

Patient no. 2: male, 80 years; RA duration 40 years; 20 mg MTX weekly; 7,5 mg prednisolone/day; fever up to 38,5° Celsius; CRP 10 mg/dl; leucocytosis; DAS28: 6,92 (TJC 19; SJC 17; ESR 19; PGA 80); blood cultures negative; DAS28 after antibiotic treatment: 4,58 ( $\Delta$ DAS: 2,34)

Patient no. 3: male, 60 years; RA duration 15 years; 15 mg MTX weekly, 2,5 mg prednisolone/day; chills during the night; DAS28: 5,67 (TJC 5; SJC 4; ESR 57; PGA 80); blood cultures: staphylococci; CRP 11,9 mg/dl; leucocytosis; DAS28 after antibiotic treatment: 4,02 ( $\Delta$ DAS: 1,65)

Patient no. 4: female; 43 years; RA duration 15 years; hip joint replacement 2 weeks ago; 10 mg leflunomide/day; infliximab; 10 mg prednisolone/day; fever up to 38,5° Celsius; leucocytosis; CRP 8,6 mg/dl; DAS28 4,99 (TJC 1; SJC 7; ESR 84; PGA: 42); blood cultures: E. coli. DAS 28 after antibiotic treatment 4,04 ( $\Delta$ DAS: 0,95)

**Conclusion:** DAS28 elevations in all four cases were due to infections. Antibiotics led to a significant decrease of DAS28 values. Thus the DAS28 can be regarded as an

alert, but elevations may not occur exclusively due to RA activity. Particularly, in the light of anti-TNF- $\alpha$  therapy, infectious diseases have to be seriously considered.

## EFFECTS OF THE INTRAVENOUS APPLICATION OF OMEGA-3 FATTY ACIDS ON BLOOD PRESSURE AND ORGAN FUNCTION PARAMETERS OF ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

J. Sautner, B. Rintelen, B. F. Leeb  
2. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanis-Klinikum, Stockerau

**Background:** Numerous beneficial health effects of unsaturated fatty acids are well known. Assuming a beneficial therapeutic effect in inflammatory diseases, we – as a novelty – intravenously administered omega-3 fatty acids to rheumatoid arthritis (RA) patients. Oral intake of omega-3 fatty acids – in combination with a dietary regimen – has a certain blood pressure lowering potential according to several studies.

**Objectives:** To evaluate the impact of intravenously administered omega-3 fatty acids on the blood pressure as well as routine organ function parameters of active RA patients. The therapeutic efficacy on the clinical appearance of these patients has already been reported elsewhere.

**Methods:** 34 RA patients (27 years to 85 years, 29 female, 5 male) according to the ACR criteria gave their written informed consent to be enrolled into this open pilot study. All patients had active RA, defined as a DAS28 higher than 4,0 at the screening visit (V0), 16 patients (47%) suffered from hypertension and were on continuous anti-hypertensive medication. Patients received one fish oil emulsion (Omegaven®) at a dosage of 2 ml/kg body weight (= 0,1–0,2 g fish oil/kg) i.v. per day for a seven day-period. The individual medication was left unaltered during the whole study. Blood pressure as well as liver and kidney function parameters were measured immediately before treatment initiation (V1), the day after the last (7<sup>th</sup>) infusion (V2) and after four weeks (V3). Patients were told not to change their usual diet as well as their medication until the end point of the study (V3) and agreed on that.

To compare variables, the student's paired T-test was used. Possible changes along the

observation period were statistically tested employing an analysis of variance for repeated measures (ANOVA). Blood pressure is given as mean (standard deviation).

**Results:** Blood pressure decreased significantly in hypertensive patients (V1: 151 (12)/86 (8) to V2: 136 (17)/75 (10),  $p < 0,008$  for systolic,  $p < 0,0002$  for diastolic blood pressure). In normotensive patients no statistical difference appeared (V1: 128 (18)/80 (10) vs. V2: 126 (18)/73 (9)). At V3 blood pressure had returned to the starting point measures (144/85, 130/80). Parameters of other organ systems did not change significantly. The mean body mass index (BMI) did not change significantly during this time (V1:  $27,6 \pm 3,6$  vs. V3:  $27,5 \pm 3,6$ ), thus giving proof of the unaltered regimen.

**Conclusion:** Intravenous infusions of omega-3 fatty acids were well tolerated and led to a transitory significant blood pressure decrease in hypertensive RA patients – an effect, that was not detectable in normotensive RA patients.

### References:

1. Lipids 2006; 41: 29–34.
2. Ann Rheum Dis 2006; 65 (Suppl II): 345.

## KOMBINATIONSTHERAPIE BIRGT KEINE VORTEILE GEGENÜBER EINEM WECHSEL DER DMARDS IN DER THERAPIE DER CHRONISCHEN POLYARTHRITIS

M. Schoels<sup>1</sup>, T. Kapral<sup>2</sup>, T. Stamm<sup>2</sup>, J. S. Smolen<sup>1,2</sup>, D. Aletaha<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien; <sup>2</sup>Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Einleitung:** Oft erweist sich in der Behandlung der chronischen Polyarthritis ein Wechsel der DMARD-Therapie als notwendig. Es wurden die Outcomes zweier möglicher Strategien verglichen, auf das Insuffizientwerden einer DMARD-Therapie zu reagieren: der Umstieg auf ein anderes DMARD oder die Kombinationsgabe dieses zweiten DMARDs zur laufenden Therapie.

**Methoden:** Aus einer Datenbank mit 4585 DMARD-Therapien und 1214 Patienten mit chronischer Polyarthritis wurden jene Fälle, deren DMARD-Regimes nach unzureichender Wirkung geändert werden mußten, hinsichtlich Retention, Effizienz und Sicherheit der folgenden Therapien analysiert, mit der

Fragestellung, ob zwischen den angewandten Strategien „Wechsel vs. Kombination“ signifikante Unterschiede zu finden seien. Die Studie beschreibt die Ergebnisse der Folge-Therapien mit Methotrexat (MTX), Sulfasalazin (SSZ) und Leflunomid (LEF); alle anderen DMARDs wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

**Resultate:** Die Kaplan-Meier-Analyse der MTX-Therapien ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich Therapiebeibehaltung zwischen Kombination mit und Wechsel zu MTX ( $p = 0,49$  Log-rank-Test). Ebenso ergaben sich keine signifikant unterschiedlichen Beibehaltungsraten bei SSZ und LEF ( $p = 0,61$  und  $p = 0,74$ ). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch nach Berücksichtigung von Variablen wie DMARD-Dosis, Steroidtherapie, Krankheitsdauer und Anzahl vorhergehender DMARD-Therapien als mögliche Confounder. Therapieabbrüche wegen Ineffizienz der neuen Therapie oder wegen Nebenwirkungen waren ähnlich häufig bei den Kombinationstherapien und nach Therapieumstellung zu Monotherapie mit MTX, SSZ oder LEF. Nicht signifikant unterschiedliche Outcomes waren weiters anhand der Entzündungsparameter (BSG) am Ende der jeweiligen Therapien zu beobachten.

**Schlussfolgerung:** Das Kombinieren einer nicht ausreichend erfolgreichen DMARD-Therapie mit einem zweiten traditionellen DMARD wie Methotrexat, Salazopyrin oder Leflunomid hat keinen klinischen Vorteil gegenüber dem Wechsel zur Monotherapie mit diesem neuen DMARD.

## SERUM CATHEPSIN-K LEVELS IN PATIENTS WITH ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS FOLLOWED FOR AN OBSERVATIONAL PERIOD OF 5 YEARS

M. Skoumal<sup>1,2</sup>, G. Haberhauer<sup>2</sup>, G. Hawa<sup>3</sup>, W. Woloszczuk<sup>4</sup>, A. Klingler<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch-Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, 4<sup>th</sup> Medical Department, Hanusch-Hospital, Vienna; <sup>2</sup>Institute of Rheumatology of the Kurstadt Baden in Cooperation with the Danube-University Krems; <sup>3</sup>Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Vienna; <sup>4</sup>Ludwig Boltzmann Institute of Experimental Endocrinology, Vienna; <sup>5</sup>Theoretical Surgery Unit, Department of General and Transplant Surgery, University Hospital, Innsbruck

**Background:** Bone resorption and formation is a well balanced system and is mediated by osteoclasts. Cathepsin K is as cysteine protease essential for bone resorption, which depends on the production of cathepsin K by osteoclasts and its secretion into the extracellular department. This leads to a degradation of organic matrix between the osteoclasts and the bone surface. Cathepsin K cleaves proteins like collagen type I and II and osteonectin and therefore it plays a role in bone resorption in diseases like rheumatoid arthritis.

**Objective:** The aim of this study was to examine whether serum cathepsin K is a predicting factor for future bone destruction measured by the Larsen score in patients with established rheumatoid arthritis. The patients were followed for five years with examinations at starting and end point and at least one intermediate examination.

**Patients and methods:** Serum levels of cathepsin K were measured in the sera of 62 patients suffering from RA according to the criteria of ACR. All patients received disease modifying antirheumatic drugs. Each blood examination consisted of the determination of cathepsin K, rheumatoid factor (RF), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and blood count. An enzyme immunoassay for cathepsin K developed by Biomedica Austria was used. The disease activity was documented by disease activity index (DAS), Ritchie index and the radiological destruction calculated by the Larsen score. For the statistical evaluation a Spearman rank correlation and the Kruskal Wallis test were used.

**Results:** At visit 1 we detected elevated serum levels of cathepsin K with a range from 4,5 to 467,5 pmol/l (median 35,1 pmol/l) compared to a healthy control group (median 12,7 pmol/l) ( $p = 0,002$ ). Significant correlations were observed between cathepsin K and age at manifestation ( $p = 0,005$ ) and RF ( $p < 0,001$ ). The difference of serum cathepsin K levels between visit 1 and visit 5 ( $p = 0,14$ ), the correlation between baseline cathepsin K ( $p = 0,79$ ) or the AUC of cathepsin K ( $p = 0,89$ ) with the radiological progression were not significant.

In a subgroup of patients ( $n = 17$ ) with low clinical prognostic factors used in daily practice (ESR  $< 20$  mm, CRP  $< 20$  mg/l, RF  $< 100$  U/l and DAS  $< 3,5$ ) serum cathepsin K levels were decreased ( $p = 0,04$ ) compared to the clinical active group. But only in this subgroup we found a statistically significant correlation with the radiological progression within 5 years ( $p = 0,03$ ). The divi-

sion into different DMARD groups due to the small subgroups was not useful.

**Discussion:** Cathepsin K plays an important role in osteoclastic bone resorption and is significantly elevated in patients with rheumatoid arthritis compared to a healthy control group. We found a significant correlation between cathepsin K and rheumatoid factor. A cross-reactivity of the antibody with structurally related Cathepsins E, D, B and L or rheumatoid factors had been excluded during the development of the kit. Both, cathepsin K and RF are known to be associated with radiological destruction, but only within the small subgroup of clinically inactive patients the elevated cathepsin K levels showed a significant correlation with the radiological progression. Cathepsin K can be used for the assessment of bone metabolism in patients with established RA, but it seems not to be helpful to predict future bone destruction.

## THE VALUE OF THE BIOMARKERS CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (COMP), OSTEOPROTEGERIN (OPG), RECEPTOR ACTIVATOR OF NF-KAPPA B LIGAND (RANKL) AND CATHEPSIN K AS PREDICTING FACTORS FOR THE RADIOLOGICAL DESTRUCTION IN PATIENTS WITH ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS

M. Skoumal<sup>1,2</sup>, G. Haberhauer<sup>2</sup>, A. Klingler<sup>3</sup>, K. Klaushofer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch-Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, 4<sup>th</sup> Medical Department, Hanusch-Hospital, Vienna; <sup>2</sup>Institute of Rheumatology of the Kurstadt Baden in Cooperation with the Danube-University Krems; <sup>3</sup>Theoretical Surgery Unit, Department of General and Transplant Surgery, University Hospital, Innsbruck

**Background:** Osteoprotegerin (OPG) inhibits the differentiation of osteoclast precursor cells and the activation of major osteoclasts by neutralising the receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL), thus preventing osteoclast maturation and influencing the levels of cathepsin K. Cathepsin K cleaves proteins like collagen type I and II and osteonectin and therefore it plays a role in bone resorption in diseases like rheumatoid

arthritis. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is a non-collagenous glycoprotein and is one component of the extracellular articular cartilage matrix. COMP has been found elevated in the serum and synovial fluid in patients with rapidly destructive rheumatoid arthritis and it is a marker for early destruction of cartilage.

**Objective:** The aim of this study was to examine whether serum levels of cathepsin K, OPG, RANKL and COMP are predicting factors for future bone destruction measured by the Larsen score in patients with established rheumatoid arthritis. The patients were followed for five years with examinations at starting and end point and at least one intermediate examination.

**Patients and methods:** Serum levels of cathepsin K, OPG, RANKL and COMP were measured in the sera of 62 patients suffering from RA according to the criteria of ACR. All patients received disease modifying antirheumatic drugs. Each blood examination consisted of the determination of cathepsin K, OPG, RANKL and COMP, rheumatoid factor (RF), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and blood count. The disease activity was documented by disease activity index (DAS) and the radiological destruction calculated by the Larsen score. For the statistical evaluation a Spearman rank correlation and the Kruskal Wallis test were used.

**Results:** Serum levels of cathepsin K, OPG, RANKL and COMP were increased at visit 1, but we could not find a correlation between the four parameters. The correlation between baseline cathepsin K ( $p = 0,79$ ), baseline OPG ( $p = 0,12$ ), baseline RANKL ( $p = 0,64$ ) or the AUC of cathepsin K ( $p = 0,89$ ), of OPG ( $p = 0,24$ ) and RANKL ( $0,58$ ) with the radiological progression (Larsen score visit 5 - visit 1 =  $\Delta$  Larsen) were not significant. We found a positive correlation between serum levels of COMP at baseline and deterioration of Larsen score even after 5 years ( $p < 0,007$ ;  $r = 0,34$ ).

**Discussion:** New biomarkers such as COMP, OPG, RANKL or Cathepsin K have been developed to describe the local bone and cartilage process in affected joints. Increased serum levels of COMP, OPG and Cathepsin K are known to be associated with the extent of radiological destruction, but only serum COMP seems to be a parameter to predict future bone destruction in patients with established RA.

**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.

3. Skoumal M, Kolarz G, Woloszczuk W, Hawa G, Klingler A. Serumosteooprotegerin but not Receptor Activator of NF-Kappa B Ligand correlates with the Larsen score in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 216-7.

4. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Cathepsin K in patients with longstanding rheumatoid arthritis. Correlation with radiological destruction. *Arthr Res Ther* 2005; 7: 65-70 [Epub].

5. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Osteoprotegerin and the Receptor Activator of NF-Kappa B Ligand in the Serum and Synovial Fluid. A Comparison of Patients with longstanding Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Rheumatology International* 2005.

6. Skoumal M, Wottawa A. Long term outcome of Austrian patients with rheumatoid arthritis. *Acta Med Austr* 2002; 29/2: 52-6.

## ANTIBODY AGAINST MUTATED CITRULLINATED VIMENTIN (ANTI-MCV): A NEW SENSITIVE MARKER IN THE DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

M. Skoumal<sup>1,2</sup>, E. Wagner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch-Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, 4<sup>th</sup> Medical Department, Hanusch-Hospital, Vienna;

<sup>2</sup>Institute for Rheumatology of the Kurstadt Baden in Cooperation with the Danube-University Krems, Baden

**Background:** Vimentin is a protein of mesenchymal cells like fibroblasts, chondrocytes, osteocytes, leukocytes and endothelial cells. Vimentin is phosphorylated by protein-kinase like protein-phosphatase 2A and protein-kinase 2 and is found also in monocytes and activated macrophages. The enzyme Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD) leads to a citrullination of synovial proteins like Vimentin, whereby these cyclic citrullinated peptides activate T-lymphocytes by binding on HLA-DR4 on the surface of antigen presenting cells. Mutated citrullinated Vimentin (MCV) is an antibody with a high specificity for rheumatoid arthritis.

**Objective:** The aim of our study was to prove the sensitivity of anti-MCV compared to anti-CCP in patients with rheumatoid arthritis.

**Methods:** Serum levels of anti-MCV were measured in 84 patients with RA according to the ACR criteria (m/f: 13/71; age (median): 63 years). The examination consisted of the determination of ESR, CRP, anti-CCP antibodies, rheumatoid factor (RF) and blood count. Additionally clinical assessment of the disease status (tender and swollen joint count, disease activity score (DAS), Ritchie Index) and radiological destruction calculated by the Larsen score were performed. ELISA-tests were used to detect MCV and anti-CCP levels according to the manufacturers instructions.

**Results:** In our 84 patients with RA we measured CRP levels from 0-200 mg/dl (median: 13), ESR from 2-103 mm/1h (median 21 mm/1h), RF levels from 0-1873 U/l (median 38 U/l), the mean disease duration was 7 years. We found a disease activity calculated by the original DAS from 1,98-6,24 (median 3,23) and a Larsen score from 0-159 pts (median 44,9 pts). We detected anti-MCV levels from 0,86 to 1469,5 U/ml (median 80,5) and anti-CCP levels from 1,2 - 1600 U/ml (median 245,7). The sensitivity of anti-MCV was calculated with 69%, the sensitivity of anti-CCP with 67,9%. The disease activity score (DAS) was divided in three groups, patients with a mild activity (DAS < 2,6), a moderate activity (DAS 2,6-5,1) and a high activity (DAS > 5,1). We found a significant correlation between anti-MCV and DAS ( $p = 0,04$ ;  $0,9981$ ). The correlations with age, disease duration, CRP and radiological destruction were not significant. A division into groups with different DMARD therapies was not useful.

**Conclusion:** Rheumatoid arthritis is associated with antibodies like rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptides like anti-CCP antibodies. Anti-MCV was detected first as Sa-antigen and is known as antibody with a high specificity to RA. In our study the sensitivity of anti-MCV was calculated with 69%, compared to anti-CCP with 67,9%. Anti-MCV appears to be a new and important marker for the diagnosis of RA. Further studies have to be designed to prove this new parameter as predictive parameter for the outcome of patients with RA.

CONCEPTS IMPORTANT TO PEOPLE WITH PSORIATIC ARTHRITIS ARE NOT ADEQUATELY COVERED BY STANDARD MEASURES OF FUNCTIONING

T. A. Stamm<sup>1</sup>, V. Nell<sup>1</sup>, M. Mathis<sup>1</sup>, M. Coenen<sup>2</sup>, D. Aletaha<sup>1</sup>, A. Cieza<sup>2</sup>, G. Stucki<sup>2,3</sup>, W. Taylor<sup>4</sup>, J. S. Smolen<sup>1</sup>, K. P. Machold<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Vienna Medical University; <sup>2</sup> ICF Research Branch of the WHO Collaborating Center for the Family of International Classifications at the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI), Munich, Germany; <sup>3</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany; <sup>4</sup> Rehabilitation Teaching and Research Unit, Wellington School of Medicine & Health Sciences, Department of Medicine, New Zealand

**Objective:** To explore whether the concepts important to patients with Psoriatic Arthritis (PsA) are covered by self-report instruments assessing functioning.

**Methods:** We conducted a qualitative focus group study with PsA patients about their problems in daily functioning. Focus groups were tape-recorded and transcribed verbatim. The transcribed texts were divided into meaning units and the concepts contained in these meaning units were extracted. Self-report instruments assessing functioning in PsA were identified in a structured literature search. Using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) as a common frame of reference, we determined for each concept identified in the focus groups whether or not it was covered by each of the instruments.

**Results:** 31 patients participated in 6 focus groups. The following 9 instruments were included in the present analysis: AIMS-2-SF, BASDAI, DASH, DLQI, DFI, HAQ, HAQ-S, PsAQoL and SF-36. Of the 54 concepts which were identified in 590 meaning units in the transcribed data, 19 concepts (35%) were not covered by any of the instruments. Of these 19 concepts, 11 concepts which were linked to the ICF component *environmental factors* were not covered by any of the instruments, while all concepts linked to the ICF component *activities and participation* were covered by at least one of the instruments (but no single instrument covered all concepts).

**Conclusion:** The impact of environmental factors, own attitudes towards people with health problems and loss of leisure time may represent important aspects addressing participation which are currently not covered in the instruments assessing functioning in PsA.

ERSTBESCHREIBUNG DER NEUEN VAL173 → ASP-MUTATION IM TNFRSF1A-GEN BEI PATIENTEN MIT TRAPS

S. Stojanov<sup>1</sup>, C. Dejaco<sup>2</sup>, K. Huss<sup>1</sup>, C. Duftner<sup>2</sup>, B. H. Belohradsky<sup>1</sup>, M. Herold<sup>4</sup>, P. Lohse<sup>3</sup>, M. Schirmer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Infektiologie und Immunologie, Kinderkrankenhaus der Universität München, Deutschland; <sup>2</sup> Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt; <sup>3</sup> Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>4</sup> Abteilung für Klinische Chemie, Universität München, Deutschland

**Einleitung:** Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor (TNFR-) assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS) wird durch eine autosomal dominant vererbte Mutation im TNFRSF1A-Gen verursacht. Ziel dieser Studie war die klinische und funktionelle Beschreibung der Val173 → Asp-Substitution in einer österreichischen Familie mit TRAPS.

**Methoden:** Vier Familienmitglieder (Mutter, 2 Söhne, 1 Tochter) mit der Val173 → Asp-Mutation und 22 gesunde Kontrollen wurden in die Studie eingeschlossen. Die Untersuchung der Exons 2, 3, 4 und 6 des TNFR-Typ-1 (TNFRSF1A)-Gens erfolgte mittels DNA-Sequenzierung. Zur Durchflusssyztometrischen Analyse der enzymatischen Spaltung (Shedding) des extrazellulären Anteils des TNFR wurden periphere Blutzellen (PBMCs) von Patienten und Kontrollen mit 1–20 ng/ml Phorbol 12-Myristat 13-Azetat (PMA) für 25 Minuten stimuliert und anschließend mit anti-TNFR1 und anti-CD14 Antikörpern gefärbt. Die Messung des löslichen TNFRSF1A erfolgte mittels ELISA. Zur Apoptoseinduktion wurden PBMCs mit 1–10 ng/ml TNF-α und 50 µg/ml Cycloheximid für 6 Stunden stimuliert und mittels Annexin-V-Färbung analysiert.

**Ergebnisse:** Die Val173 → Asp-Mutation wurde auf Exon 6 des TNFRSF1A-Gens lokalisiert. Die Patienten hatten typische Symptome eines TRAPS wie periodische

Fieberschübe bis zu 40° C (alle 3–4 Wochen), Myalgien, Arthralgien, Übelkeit, Konjunktivitis und Exanthem. Alle Patienten zeigten eine beschleunigte Blutsenkung (BSG: 60–72 mm/Stunde) und erhöhte C-reaktive Proteinwerte (CRP: 2,6–26,8 mg/dl). Kardiovaskuläre Komplikationen wurden bei 2 Patienten beobachtet: ein letaler Myokardinfarkt der Tochter mit 22 Jahren und eine Beinarterienthrombose rechts beim älteren Bruder. Da der Einsatz von NSARs und Steroiden wenig erfolgreich war, wurde eine Therapie mit Etanercept (2 x 25 mg pro Woche) begonnen, wodurch es zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung kam. Im Follow-up von 18 Monaten trat kein Fieberschub mehr auf und die BSG (4–16 mm/Stunde) und CRP (0,1–1,0 mg/dl) normalisierten sich.

Bei Patienten mit der Val173 → Asp-Mutation war das PMA-induzierte Shedding des TNFR1 von Monozyten gegenüber Kontrollen reduziert [Differenz der mittleren Fluoreszenzintensität vor und nach Stimulation: +0,2 (Patienten) versus -2,7 (Kontrollen)]. Die medianen Serumlevels des löslichen TNFR1 unterschieden sich nicht zwischen Patienten (Werte von 1,19–2,61 ng/ml) und Kontrollen (0,92–3,0). Die TNF-α-medierte Apoptose war bei Patienten (20,3% AnnexinV+-Zellen) und Kontrollen (22,2%) vergleichbar.

**Schlussfolgerungen:** TRAPS-Patienten mit der nun erstmalig beschriebenen Val173 → Asp-Mutation zeigen eine reduzierte enzymatische Abspaltung des TNFRSF1A von Monozyten und T-Zellen. Diese Patienten haben möglicherweise ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die Behandlung der Patienten mit Etanercept führte zur Unterbindung der TRAPS-typischen Symptome.

**Literatur:** Stojanov S, Dejaco C, Huss K, Duftner C, Belohradsky BH, Herold M, Lohse P, Schirmer M. A novel TNFRSF1A cleavage site mutation causing tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: clinical presentation and functional characterisation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 258.

SPHINGOSIN-1-PHOSPHAT HEMMT NO-BILDUNG UND GLYKOSAMINOGLYKAN-ABBAU IN BOVINEN CHONDROZYTEN

M. H. Stradner, J. Hermann, D. Setznagl, W. B. Graninger  
Abteilung für Rheumatologie, Univ. Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Einleitung:** Obwohl die Pathogenese der Osteoarthritis über weite Strecken unklar ist, scheinen Zytokine und Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 (IL-1) und Stickstoffmonoxid (NO) eine bedeutende Rolle in der Knorpeldegradation zu spielen. Die physiologische Gegenregulation, welche die katabole Wirkung dieser Substanzen vermindert, ist jedoch kaum erforscht. Sphingosin-1-Phosphat (S1P) ist ein Sphingolipid-Botenstoff, der in Entzündungsprozessen und Wundheilung mit IL-1 und NO in Verbindung gebracht wurde. Da in der Gelenkflüssigkeit von Osteoarthritis-Patienten hohe S1P-Konzentrationen gefunden wurden, untersucht die vorliegende Studie die Rolle von S1P im Knorpelmetabolismus.

**Methoden:** Knorpelimplants wurden aus den Metacarpocarpalgelenken von Kälbern entnommen und Knorpelzellen mittels Kollagenase-Verdau gewonnen. Explants und Knorpelzellen in Monolayern wurden mit DMEM/Ham's F-12 (1:1) und 10 % FCS in Kultur gehalten. Die Knorpelzell-Monolayer wurden 24 Stunden vor Experimentbeginn in serumfreies Medium überführt und danach für 3 (mRNA) oder 24 (Protein) Stunden mit S1P und IL-1 inkubiert. Die mRNA-Expression von „inducible nitric oxide synthase“ (iNOS) wurde mittels real-time PCR bestimmt, die Protein-Expression mittels Western blot. Die NO-Konzentration im Zellkulturüberstand von S1P und IL-1 behandelten Zellen wurde mittels Griess-Reaktion quantifiziert. Der Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG) in Knorpelimplants wurde mittels Dimethyl-Methylen-Färbung bestimmt.

**Resultate:** S1P verminderte sowohl die basale als auch die IL-1 induzierte iNOS Expression in bovinen Knorpelzellen. Die IL-1 induzierte iNOS mRNA Expression wurde durch Zugabe von 0,5 µM S1P um 81 % ( $p < 0,05$ ) vermindert. Diese Ergebnisse wurden mittels Western blot bestätigt. Weiters verringerte sich die durch Stimulation mit IL-1 hervorgerufene NO-Produktion der Chondrozyten um 75 % ( $p < 0,05$ ). Der IL-1-induzierte GAG-Verlust aus Knorpelimplants konnte durch S1P vollständig verhindert werden ( $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Es konnte gezeigt werden, daß S1P in physiologischer Konzentration in der Lage ist, sowohl katabole als auch proinflammatorische Effekte von IL-1 zu antagonisieren. Das Vorkommen von S1P in der Gelenkflüssigkeit von Osteoarthritis-Patienten könnte daher als Gegenregulation gegen die Wirkung von IL-1 aufgefaßt werden.

## APIS MELLIFERA VENOM AND MELITTIN NEITHER BLOCK NF-κB-P50-DNA INTERACTIONS NOR THE DEGRADATION OF THE INHIBITOR-κB, INSTEAD THEY ACTIVATE COX-2 AND IL-8 IN SYNOVIOCYTES AND REACTIVE OXYGEN INTERMEDIATES IN LEUKOCYTES

*K. M. Stuhlmeier, H. Bröll  
Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna*

**Introduction:** Many alternative treatment approaches, originating from Asia or Eastern Europe, are becoming increasingly popular in the western hemisphere. Recently, an article published in the renowned journal „Arthritis & Rheumatism“ reported that venom of *apis mellifera* (BV) and melittin mediate immune-modulating effects by blocking the activation of the transcription factor NF-κB. This transcription factor is of utmost importance in inflammation in that the up-regulation of most pro-inflammatory genes depends on the activation of NF-κB. Such a mode of action would put BV and melittin among the most potent anti-inflammatory compounds and provide a rationale for their use in diseases that are characterized by unfettered activation of pro-inflammatory genes such as rheumatoid arthritis (RA). The reported inhibition of NF-κB is, however, surprisingly considering the composition of BV.

**Methods:** Fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients and white blood cells from healthy volunteers were used to study the effects of BV and melittin on the activation of NF-κB and a series of genes that are markers of inflammation.

**Results:** Electrophoretic mobility shift assays demonstrate that neither BV nor melittin blocked IL-1β induced NF-κB activation; neither did they affect phosphorylation or degradation of IκB. Contrary to published data, even high concentrations of BV and melittin were without any effect on NF-κB-p50-DNA interactions. More importantly, in synoviocytes exposed to BV or melittin, mRNA levels of COX-2 and IL-8 are significantly increased and western blot data show elevated COX-2 protein levels. In addition, exposure of FLS to BV and melittin resulted in strong activation of all three MAPK (p-38, ERK, and JNK). Furthermore, exposure to BV higher than 10 µg/ml resulted in nearly instant disintegration of all

cell types tested. Also of great importance, large quantities of oxygen radicals are produced in a dose dependent manner in leukocytes exposed to BV.

**Conclusions:** Taken together, neither BV nor melittin inhibited IL-1β induced activation of NF-κB. However, both BV and melittin induce the activation of all three MAPK as well as the activation of COX-2 and IL-8. Also of importance, BV is among the most potent inducers of oxygen radical release in leukocytes. Additionally, exposure of cells to BV and melittin leads to near instant cell disintegration at higher concentrations. Therefore, it seems unlikely that BV treatment will be of any benefit; on the contrary, as with many alternative approaches in medicine that claim or promise to be a veritable panacea, based on these *in vitro* data, BV therapy seems to do more harm than good. In summary, contrary to a recently published report the presented data do not support the concept of BV having any anti-inflammatory effects.

## GOLD ACTS AS A SPECIFIC COX-2 INHIBITOR AND BLOCKS INDUCED HYALURONAN SYNTHASE-1 ACTIVATION IN FIBROBLAST-LIKE SYNOVIOCYTES

*K. M. Stuhlmeier, H. Bröll  
Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna*

**Introduction:** Gold compounds are among the oldest disease modifying drugs and are still widely used today for treating rheumatoid arthritis (RA). The rational use of gold in medicine began in the early 20<sup>th</sup> century when Robert Koch discovered that a gold compound can kill the bacteria which cause tuberculosis. In 1929, Forestier, believing that RA was related to tuberculosis, was the first to pioneer the use of gold injections as a treatment for RA. Despite decades of use, little is known about the mode of action of this class of drugs.

**Methods:** The effects of gold compounds on the activation of pro-inflammatory events were investigated in *in-vitro* experiments using fibroblast-like synoviocytes (FLS) isolated from RA patients. A series of cell and molecular biology tools was utilized e.g. western blotting, real-time RT-PCR, ELISA, electrophoretic mobility shift assays, etc.

**Results:** Here we demonstrate that the gold compound aurothiomalate (AuTM) suppres-

ses hyaluronan accumulation by blocking IL-1 $\beta$  induced hyaluronan synthase-1 transcription. We further demonstrate that in FLS AuTM acts as a specific COX-2 inhibitor in that IL-1 $\beta$  induced COX-2 transcription is blocked while COX-1 transcription and translation is unaffected. As a consequence, PGE2 levels released by FLS are dose dependently reduced in cells exposed to AuTM. Of similar importance is the demonstration that AuTM does block NF- $\kappa$ B-DNA interaction. In addition, two other transcription factors implicated in inflammatory events, namely AP-1 and STAT3, are blocked as well. The effect on NF- $\kappa$ B likely explains the inhibition of COX-2 as well as that of HAS1, since both are genes that depend on the activation of NF- $\kappa$ B. Interestingly, AuTM does not interfere with IL-1 $\beta$  induced I $\kappa$ B $\alpha$  degradation, in most cases a prerequisite for subsequent NF- $\kappa$ B activation. Furthermore, experimental evidence, coming from electrophoretic mobility shift assays supports the conclusion that in FLS, AuTM blocks NF- $\kappa$ B-DNA interaction neither by binding to NF- $\kappa$ B binding sites nor by interacting with activated NF- $\kappa$ B proteins.

**Conclusions:** Taken together, AuTM treatment of FLS blocks two of the most important pro-inflammatory events that are associated with RA. AuTM blocks the release of PGE2 and prevents the activation of NF- $\kappa$ B, therefore blocking IL-1 $\beta$  induced HA accumulation and likely a series of other pro-inflammatory NF- $\kappa$ B dependent genes.

## LEFLUNOMIDE IS A POTENT INHIBITOR OF HYALURONAN SYNTHASES

*K. M. Stuhlmeier, H. Bröll  
Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna*

**Introduction:** Despite evidence that points to unfettered hyaluronic acid (HA) production as a culprit in the progression of rheumatic disorders, little is known about differences in regulation and biological functions of the three hyaluronan-synthase (HAS) genes. Testing the effects of drugs with proven anti-inflammatory effects could help to clarify biological functions of these genes.

**Methods:** Fibroblast-like synoviocytes, isolated from rheumatoid arthritis patients, were used to study effects and mechanisms of leflunomide on HAS synthases and HA release in this cell type.

**Results:** Here we demonstrate that leflunomide suppresses HA release in fibroblast-like synoviocytes in a dose dependent manner. We further demonstrate that leflunomide suppresses HA-synthase activity as determined by <sup>14</sup>C-glucuronic acid incorporation assays. Further experiments revealed that in synoviocytes, leflunomide specifically blocked the induction of HAS1. HAS2 and HAS3, genes that are, in contrast to HAS1, constitutively expressed in FLS, are not significantly affected. In contrast to HAS2 and HAS3, HAS1 can be readily up-regulated by most classical mediators of inflammation e.g. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-8, PMA etc. It has been demonstrated that leflunomide can function as a NF- $\kappa$ B inhibitor. However, electrophoretic mobility shift assay experiments demonstrate that at the concentrations used, leflunomide neither interferes with IL-1 $\beta$  nor with PMA induced NF- $\kappa$ B activation/translocation. Furthermore, reconstituting the pyrimidine synthase pathway did not lead to the restoration of IL-1 $\beta$  induced HAS1 activation. More importantly, two tyrosine kinase inhibitors mimicked the effect of leflunomide in that both blocked IL-1 $\beta$  induced HAS1 activation without affecting HAS2 or HAS3.

**Conclusions:** Leflunomide blocks HA syntheses by suppressing HAS1 activation. These data point at HAS1 activation as the likely cause for unfettered HA production in RA and might explain, at least in part, the beneficial effects of leflunomide treatment. These findings also support the concept that IL-1 $\beta$  induced HAS1 activation depends on the activation of tyrosine kinases and indicate that leflunomide blocks HA release by suppressing tyrosine kinases rather than through inhibition of NF- $\kappa$ B translocation.

## SHORT-TERM HYPERTHERMIA PREVENTS ACTIVATION OF PRO-INFLAMMATORY GENES IN FIBROBLAST-LIKE SYNOVIOCYTES BY BLOCKING THE ACTIVATION OF THE TRANSCRIPTION FACTOR NF- $\kappa$ B

*K. M. Stuhlmeier, M. Markovic, H. Bröll  
Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna*

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a disorder that has its likely origin in unfettered growth and activation of fibroblast-like synoviocytes (FLS). As demonstrated by Gay S. and colleagues, it is this cell type

that mediates the initial joint damage. Convincing evidence has been provided that bone and cartilage destruction takes place at the sites of FLS attachment. Only in the later stages, after the initial damage has taken place, migrating cells of the immune system do play a role in accelerating disease progression. As mentioned above, FLS play a key role in the genesis of RA and FLS are among the most versatile cells with the potential to activate an array of genes that are able to initiate and propagate inflammation in RA affected joints. Controlling activation of FLS might hold the key to restraining inflammation in RA affected joints.

**Methods:** Here, we investigate the effect and mechanisms of short term hyperthermia on a series of proinflammatory genes in FLS by Western blot, real-time RT-PCR, ELISA, and Electrophoretic mobility shift assays.

**Results:** In vitro experiments demonstrate that exposure of FLS to elevated temperatures (41°C) for the duration of 30 minutes prevents activation of a series of genes with proinflammatory properties. Exposure to hyperthermia reduces IL-1 $\beta$  induced PGE2 release, suppresses activation of the adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, the cytokines TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 as well as COX-2 protein synthesis. Real time RT-PCR showed that hyperthermia altered gene expression at the transcriptional level. The amount and the duration of inhibition is gene specific and lasts for up to 25 hours. As to the mechanism of inhibition, EMSA experiments demonstrated that exposure of FLS to hyperthermia prevents IL-1 $\beta$  induced NF- $\kappa$ B translocation and subsequent DNA binding. Many mechanisms have been shown to be involved in hyperthermia mediated effects on NF- $\kappa$ B-DNA interactions. We demonstrate by western blot experiments that in FLS, hyperthermia prevents the phosphorylation and subsequent degradation of I $\kappa$ B $\alpha$ , therefore retaining the NF- $\kappa$ B complex in the cytoplasm.

**Conclusions:** It is tempting to interpret the results of this in vitro study demonstrating inhibition of COX-2/PGE2 release and NF- $\kappa$ B activation by hyperthermia as a strong indicator that unwanted inflammation in RA affected joints might be dealt with by simple and inexpensive balneological means. However, as concluded in a „Cochran Review“, most balneological studies are plagued by poor study design and study execution as well as by inadequate controls. Therefore, only carefully controlled and executed in vivo studies will clarify whether it is indeed viable to make use of the stress response to ameliorate inflammation associated with RA.

## MORBUS STILL MIT ASSOZIIERTER GLOMERULONEPHRITIS – RÜCKGANG DER PROTEINURIE NACH ANTI-TNF $\alpha$ -THERAPIE

R. Thonhofer<sup>1</sup>, A. Soleiman<sup>2</sup>, M. Kriessmayr<sup>3</sup>, U. Thonhofer<sup>1</sup>, E. Wipfler<sup>3</sup>, S. Eder<sup>4</sup>, M. Gaugg<sup>5</sup>, L. Erlacher<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin, LKH Mürz-zuschlag; <sup>2</sup>Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien; <sup>3</sup>Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt; <sup>4</sup>Rheumaambulatorium, Fachärzteezentrum der GKK Graz; <sup>5</sup>Abteilung für Innere Medizin 2, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien

**Fallbericht:** Wir berichten über einen 41-jährigen Patienten mit seit zehn Jahren bestehendem Morbus Still (ASD). Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in unserem Krankenhaus zeigte sich neben fortgeschrittenen Gelenkszerstörungen auch eine deutliche Krankheitsaktivität mit typischem Exanthem, Fieber und floriden Arthritiden. Da beim Patienten bereits mehrere DMARD-Therapien eine ungenügende Wirkung oder Unverträglichkeitsreaktionen gezeigt hatten, wurde eine Anti-TNF $\alpha$ -Therapie geplant. Im Rahmen der vorbereitenden Untersuchungen wurde eine chronische Niereninsuffizienz und eine Proteinurie (PU) mit 912 mg pro 24 Stunden diagnostiziert. Eine Nierenbiopsie wurde durchgeführt und erbrachte die Diagnose einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis (GN). Nach Ausschluss von Kontraindikationen wurde eine Infliximab-Therapie eingeleitet. Nach der dritten Infusion zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Krankheitsaktivität sowie der PU (279 mg pro 24 Stunden). Aufgrund einer allergischen Reaktion im Rahmen der fünften Infliximab-Gabe wurde die Therapie abgebrochen. Es kam rasch zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität und der PU, sodaß eine Etanercept-Therapie eingeleitet wurde. Auch unter Etanercept konnte eine gute Kontrolle der Grunderkrankung sowie ein Rückgang der PU erzielt werden.

**Diskussion:** Ein ASD mit assoziierter GN ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Wie bereits in Studien mit kleinen Fallzahlen nachgewiesen wurde, zeigte sich auch im hier berichteten Fall ein gutes Therapieansprechen des ASD auf die Biologika-Therapien. Bemerkenswert am vorliegenden Fall war der signifikante Rückgang der PU. Dies wurde als Eliminierung der entzündlichen Aktivität, der assoziierten mesangioprolife-

rativen GN durch die verabreichten TNF $\alpha$ -Blocker interpretiert.

## RISIKOFAKTOREN FÜR DEN UNSPEZIFISCHEN KREUZSCHMERZ

E. Wagner

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

**Einleitung:** Der unspezifische Kreuzschmerz gehört zu den häufigsten Erkrankungen in den Industrieländern. Es muß von einer komplexen Vielzahl von Einflußgrößen für die Entstehung, Chronifizierung und der damit assoziierten Aktivitäts- und Partizipationsstörungen ausgegangen werden.

**Methoden:** Anhand einer Population, die sich einer Beratung an den Gesundheitstagen der Niederösterreichischen Gebietskrankenkasse unterzogen hatte, haben wir die physischen Risikofaktoren für bestehende Kreuzschmerzen untersucht.

Alle Patienten mit chronischen oder rezidivierenden unspezifischen Kreuzschmerzen füllten einen Fragebogen aus, in dem die physischen Risikofaktoren für Kreuzschmerzen neben klinischen und demographischen Daten erhoben wurden.

**Ergebnisse:** siehe **Tabelle 3**

**Schlußfolgerung:** Die Selbsteinschätzung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen dokumentiert die Multiplizität von physischen Belastungen in der Entstehung von Rückenschmerzen. Die bekannten Risikofaktoren wurden durch diese Untersuchung bestätigt.

Tabelle 3: Wagner E.: Risikofaktoren\*

Risikofaktor	Anzahl d. Nennungen (absolut)	Anzahl d. Nennungen (%)
Schweres Heben	41	41,8 %
Bücken/Drehen	55	56,1 %
Statische Belastungen	15	15,3 %
Autofahren		
> 4 Std./Tag	11	11,2 %
Bildschirmarbeit		
> 4 Std./Tag	11	11,2 %
BMI > 26	60	61,2 %

\* Mehrfachangaben möglich: 54 % der Befragten gaben 2 oder 3 Risikofaktoren gleichzeitig an.

## MODIC-LÄSION UND DISKOGENER KREUZSCHMERZ

E. Wagner, A. Kopf

RSKA Baden mit Ludwig Boltzmann Forschungsstelle für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen; Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden

**Einleitung:** Die Beobachtung, daß sich bei Patienten mit Rückenschmerzen im Sinne einer ligamentären Insuffizienz im MRT-Befund oft auch Modic-II-Läsionen fanden, veranlaßte uns, dieses Phänomen genauer zu untersuchen.

**Methoden:** Die Klassifikation der Modic-Läsion erfolgte nach der Originalpublikation, ebenso die Definition der ligamentär-muskulär bedingten Rückenschmerzen. Wir befragten daraufhin 25 Patienten mit im MRT nachgewiesenen Modic-II-Läsionen der Lendenwirbelsäule mittels eines Fragebogens nach ihrer Symptomatik und führten eine körperliche Untersuchung der Wirbelsäule durch, die manualmedizinische segmentale Untersuchungen inkludierte.

**Resultate:** 20 (80 %) Patienten hatten lokale, segmentale, bei der Untersuchung auslösbare Schmerzen (lokale Druckschmerzen oder Schmerzen in Irritationszonen); alle diese 20 Patienten gaben auch den beschriebenen ligamentär-muskulären Schmerzcharakter mit Nachtschmerz (beim Umdrehen) und morgendlichen Anlaufschmerz mit Morgensteifigkeit an. Bewegungen besserte auftretende Schmerzen, bei dynamischen Tätigkeiten kam es nur selten zum Auftreten von Schmerzen, während statische Hal-tungen über längere Zeit schmerzauslösend wirkten. Das Sitzen war bei 15/20 Patienten nur zeitlich eingeschränkt möglich.

Lokalisierter Hustenschmerz:

8/20 Patienten

Ausstrahlungsschmerz pseudoradikulär:

12/20

Akut einschließende Schmerzen: 17/20

5 (20 %) Patienten hatten keine oder unspezifische Schmerzen (bei Belastungen).

**Schlußfolgerung:** Bisher ist es nicht möglich, Subklassifikationen des unspezifischen Kreuzschmerzes zu definieren. Auch der diskogene Kreuzschmerz ist nur unzureichend definiert. Unsere Ergebnisse weisen auf eine Assoziation von Modic-II-Läsionen mit ligamentär-muskulären Schmerzen hin – die Kombination einer im MRT festgestellten Modic-II-Läsion zusammen mit dem beschriebenen Schmerzcharakter stellt einen Hinweis auf diskogene Schmerzen



dar. Warum 20 % der Patienten mit Modic-II-Läsionen diesen Schmerzcharakter nicht aufwiesen, wurde nicht untersucht.

### FALLBERICHT: „REMITTING SERONEGATIVE SYMMETRIC SYNDROME WITH PITTING EDEMA“ ALS ERSTSYPOTOM EINES JUNGEN PATIENTEN MIT SARKOIDOSE

*E. Wipfler, C. Dejaco, C. Duftner, E. Haberl, M. Kriessmayr, M. Schirmer*  
Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt

**Einleitung:** Das „Remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema (RS3PE)“ ist klinisch durch plötzliches Auftreten von eindrückbaren Ödemen am Hand- und/oder Fußrücken gekennzeichnet. Neben dem idiopathischen RS<sub>3</sub>PE, das vor allem bei älteren Männern vorkommt und eine gute Prognose hat, sind auch sekundäre Formen im Rahmen entzündlich rheumatischer und neoplastischer Erkrankungen bekannt. Wir berichten über einen jungen Patienten mit RS<sub>3</sub>PE als Erstsypotom einer Sarkoidose.

**Fallbericht:** Im Juli 2006 wurde ein 32-jähriger Mann auf Grund von Schwellung der Füße verbunden mit starken Schmerzen, die seit 4 Wochen bestanden, vorstellig. Anamnestisch bestanden im selben Zeitraum ein Gewichtsverlust von 4 kg, Nachtschweiß und rezidivierende Temperaturerhöhungen bis 37,8°C. In der klinischen Untersuchung zeigten sich eindrückbare Ödeme am Fußrücken, Schwellung der Sprunggelenke verbunden mit deutlicher Rötung, Druckschmerzen und Überwärmung. An den Händen war klinisch kein Zeichen einer Entzündung zu erkennen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit 20 mm/1. Stunde (Normalwerte 0–10) leicht erhöht, das C-reaktive Protein betrug 97,0 mg/L (Normalwerte 0–5 mg/L). Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper, HLA-B27 und anti-zyklisch citrullinierte Peptid-Antikörper waren negativ. Blutbild, Nieren-, Leberwerte, Schilddrüsenfunktionstests, Angiotensin-converting-Enzyme und Urinanalyse waren bis auf eine geringe Anämie (Hämoglobin 12,6 g/dl) und Thrombozytose (420 G/L) unauffällig.

In der durchgeführten Ultraschalluntersuchung der Füße zeigten sich eine massive

Flüssigkeitsansammlung im periartikulären Bindegewebe mit deutlicher Hypervaskularisation und eine milde Synovitis der Sprunggelenke. Das Fußröntgen zeigte eine Weichteilschwellung, ansonsten aber keinen pathologischen Befund. Um eine zugrunde liegende Systemerkrankung abzuklären, wurden ein Tuberkulin-Hauttest, eine Echokardiographie, eine Sonographie des Abdomens, ein Nasennebenhöhlenröntgen, eine Gastroskopie und eine Koloskopie sowie ein Thoraxröntgen durchgeführt. Letzteres zeigte eine bilaterale Lymph-Adenopathie, während die weiteren Untersuchungen keine Befunderweiterung brachten. In der anschließend erfolgten Computertomographie (CT) der Lunge bestätigte sich der röntgenologische Befund einer Lymphadenopathie, zusätzlich zeigten sich aber drei kleine suspekte Herde im Lungengewebe. Mittels transbronchialer Nadelbiopsie wurde nun eine Biopsie der beschriebenen Lymphknoten entnommen und histologisch beurteilt. Mikroskopisch ließen sich nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen vom Langerhans-Typ erkennen, passend zur Diagnose einer Sarkoidose. Nach Ausmaß des Lungenbefalls wurde schließlich ein Stadium II der Sarkoidose (beidseitige Lymphknotenvergrößerung mit diffuser Bildung von Granulomen im Lungengewebe) ermittelt. Unter der in Folge begonnenen Therapie mit Aprednisolon 50 mg/Tag kam es zu einem raschen Rückgang der Fußschwellung. Einen Monat nach Diagnosestellung war der Patient beschwerdefrei und das Entzündungslabor im Normbereich.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit dem klinischen Bild eines RS<sub>3</sub>PE sollten umgehend einer internistischen Durchuntersuchung zugeführt werden, um zugrundeliegende Systemerkrankungen wie eine Sarkoidose frühstmöglich zu erkennen.

### FALLBERICHT: ERFOLGREICHER EINSATZ VON RASBURICASE BEI AKUTEM GICHTANFALL UND PROGREDIENTER NIERENINSUFFIZIENZ

*E. Wipfler, C. Dejaco, M. Gaugg, M. Kriessmayr, C. Duftner, M. Schirmer*  
Abteilung für Innere Medizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt

**Einleitung:** Die Gicht ist die wichtigste klinische Manifestation der Hyperurikämie. Die Therapie der Hyperurikämie erfolgt mittels Diät, Urikostatika (Allopurinol) und

Urikosurika. Bei Gicht und bestehender Niereninsuffizienz sind diese Medikamente jedoch nur bedingt einsetzbar. Eine mögliche neue Therapieoption ist die Rasburicase, eine rekombinante Uratoxidase, welche Harnsäure in das 10fach besser wasserlösliche Allantoin umwandelt. Derzeit ist Rasburicase nur für das Tumorlysesyndrom zugelassen, in einzelnen Fallberichten wurde Rasburicase aber auch in der Therapie der primären Gicht eingesetzt. Wir berichten nun über den erfolgreichen Einsatz von Rasburicase bei einer geriatrischen Patientin mit einem akuten Gichtanfall, progredienter Niereninsuffizienz und Panzytopenie.

**Fallbericht:** Im Dezember 2005 wurde eine 73-jährige Patientin mit vor Jahren histologisch verifizierter pauci-immuner nekrotisierender Glomerulonephritis bei Niereninsuffizienz und bekannter Hyperurikämie auf Grund einer lebensbedrohlichen Panzytopenie stationär aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand eine Basistherapie mit Azathioprin (50 mg/Tag) sowie eine urikostatische Therapie mit Allopurinol (600 mg/Tag). Da der kombinierte Einsatz von Azathioprin und Allopurinol zu Panzytopenien führen kann, wurden beide Medikamente abgesetzt. In Folge kam es zu einem akuten Gichtanfall mit massiver Arthritis an der rechten Großzehe. Im Labor zeigte sich eine steigende Serum-Harnsäure von bis zu 20,6 mg/dl (Normalwerte bis 6 mg/dl), das Serum-Kreatinin stieg konstant bis 3,4 mg/dl (Normalwert bis 1,1 mg/dl) und das C-reaktive Protein (CRP) lag bei 5,9 mg/dl (Normalwert bis 0,5 mg/dl). Bei drohender Dialysepflicht (Harnstoff 166 mg/dl) und fehlenden medikamentösen Alternativen wurde eine Infusion Rasburicase in einer Dosierung von 0,1 mg/kgKG zur Senkung der Harnsäure eingesetzt. Zur antiphlogistischen Therapie verabreichten wir Aprednisolon 25 mg/Tag peroral. Bereits 24 Stunden nach Verabreichung der Rasburicase-Infusion lag der Serum-Harnsäurespiegel unter meßbaren Werten (< 0,1 mg/dl), das Serum-Kreatinin bei 1,7 mg/dl und CRP bei 2,4 mg/dl, parallel dazu nahm die Gichtarthritis ab. Nach Normalisierung des Blutbildes wurde die urikostatische Therapie mit Allopurinol (300 mg/Tag) wieder aufgenommen. Ein Monat nach Entlassung wurde die Patientin wegen eines weiteren Gichtanfalls an unserem Krankenhaus vorstellig (Harnsäure 9,1 mg/dl). Die neuerliche intravenöse Verabreichung von Rasburicase in einer Dosis von 0,1 mg/kgKG führte abermals zu einem raschen Abfall der Serum-Harnsäure (0,6 mg/dl).

**Schlussfolgerung:** Bei dieser geriatrischen Patientin führte Rasburicase zu einem raschen Abfall der Harnsäure, zu einer

Besserung der Nierenfunktion und einem Abklingen der Gichtarthritis, sodaß die Notwendigkeit einer Dialyse nicht mehr gegeben war.

## MHC2TA-168A > G GENE POLYMORPHISM IS NOT ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN AUSTRIAN PATIENTS

B. Yazdani-Biuki, K. Brickmann, K. Wohlfahrt, Th. Mueller, W. März, W. Renner, M. Gutjahr, U. Langsenlehner, P. Krippel, Th. C. Wascher, B. Paulweber, W. Graninger, H.-P. Brezinschek  
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University Hospital Graz

**Objective:** Recently, an association between susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) and a common -168A>G polymorphism in the MHC2TA gene with differential MHC II molecule expression was reported in a Swedish population. The objective of the present study was to replicate this finding by examining the -168A>G polymorphism in an Austrian case-control study.

**Methods:** Three hundred and sixty-two unrelated RA cases and 351 sex- and age-matched controls as well as 1709 Austrian healthy subjects were genotyped. All participants were from the same ethnic background. Genotyping was performed using 5' allelic discrimination assays. Association between susceptibility to rheumatoid arthritis and -168A>G SNP was examined by Chi-square test. Comparison was done assuming a dominant effect (AG + GG genotypes versus AA genotype).

**Results:** In contrast to the primary report, the frequency of MHC2TA-168G allele carriers was not significantly different between

patients and controls in the Austrian cohort. The homozygous MHC2TA-168 GG genotype was more frequent in matched controls than in Austrian RA patients.

**Conclusion:** In this cohort of Austrian patients no association between the MHC2TA polymorphism and rheumatoid arthritis was found. MHC2TA genotype and allele frequencies of the present study population and the primary report by Swanberg et al. Carriers of a-168G allele were less frequent in the Austrian cohort compared to the Swedish cohort (**Tabelle 4**).

## ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH A MODIFIED DISEASE ACTIVITY SCORE WITH FIBRINOGEN

B. Yazdani-Biuki, K. Wohlfahrt, T. Mueller, A. Mulabecirovic, W. B. Graninger, H. P. Brezinschek

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University Hospital Graz

**Purpose:** To determine the correlation between fibrinogen and disease activity in RA patients, as an alternative tool to assess disease activity in daily routine.

**Rationale:** Regarding the costs for lifelong therapy of patients with rheumatoid arthritis (RA), the monitoring of disease activity gains increasing importance in everyday therapeutic management. Most disease activity-scores are based on clinical joint assessment and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as a laboratory parameter for inflammatory activity. A variety of factors influencing ESR (anemia, immunoglobulin level, renal failure, sex), the lack of standardisation of ESR-analy-

sis and its decreasing usage in daily routine throughout medicine raise the question of an alternative. The first thought might be CRP, but because of different test kits with various reference values, comparison of the results is difficult or impossible. Another alternative might be fibrinogen, which is regarded superior to ESR, since it seems to be independent of the mentioned factors above. In addition its analysis is standardized and can be done by almost every laboratory. However there is little data of its value as tool for determining inflammatory activity in RA to be used in disease activity scores.

**Methods:** The disease activity in 132 patients (86 female, 46 male; mean age (SD) 59 (11) years) with established RA according to ACR criteria, was assessed using the disease activity score 28 [DAS28 = (0,56√(tender joints 28)+0,28√(swollen joints 28)+0,70ln(ESR))\*1,08+0,16] and a modified DAS 28 [mDAS28 = (0,56√(tender joints 28)+0,28√(swollen joints 28)+0,70ln(fibrinogen/10))\*1,08+0,16]. As a sign of articular inflammation the sum of tender and swollen joints (STSW) were used. All subjects gave their written, informed consent before participating in the study. Blood was drawn from all patients at the time they were clinically evaluated and plasma fibrinogen (using nephelometry), CRP (using immunoassay) and ESR were determined.

Correlation between disease activity scores (DAS28, mDAS28), ESR, STSW, CRP and fibrinogen was tested using the Z-test. P-values < 0,05 were regarded as significant. (StatView for Windows; Version 5.0.1, SAS)

**Results:** The two scores (DAS28, mDAS28) strongly correlated with each other (r = 0,98; p < 0,0001). The correlation between STSW and fibrinogen and ESR were adequate (fibrinogen r = 0,4; p < 0,002; ESR r = 0,4; p < 0,002). Furthermore, the serum CRP-levels significantly correlated with both disease activity scores (mDAS28 r = 0,5;

Tabelle 4: Yazdani-Biuki B. et al.: MHC2TA genotype and allele frequencies in the Austrian and Swedish study population

		Austrian Cohort			Swedish Cohort (Swanberg et al.)		
		RA-Patients (n = 362)	Matched Controls (n = 351)	Additional Controls (n = 1709)	RA-Patients (n = 1262)	Matched Controls (n = 704)	Additional Controls (n = 1599)
MHC2TA -168	AA	184 (50.8) *	172 (49.0) †	894 (52.3) •	728 (57.7)	449 (63.8)	989 (61.9)
	AG	155 (42.8)	142 (40.5)	669 (39.1)	451 (35.7)	221 (31.4)	528 (33.0)
	GG	23 (6.4)	37 (10.5)	146 (8.5)	83 (6.6)	34 (4.8)	82 (5.1)
MHC2TA -168G allele frequency		0.278	0.308	0.281	0.244	0.205	0.216

(\*Austrian RA-patients versus Swedish RA-patients: p = 0,02; †Austrian matched controls vs. Swedish matched controls: p < 0,001; •Austrian additional controls vs. Swedish additional controls: p < 0,001)

$p < 0,0001$ ; DAS28  $r = 0,56$ ;  $p < 0,0001$ ) as well as with STSW ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,0001$ ).

**Conclusion:** Our results suggest, that fibrinogen is a valuable tool for assessing disease activity in patients with RA and in our opinion fibrinogen could replace ESR.

---

## NEUE ASSAY-SYSTEME ZUR MESSUNG DER ANTI-DNA-KONZENTRATION IM SERUM VON SLE-PATIENTEN: EINE KRITISCHE BEWERTUNG

---

*Ch. Zimmermann, M. Schöls, E. Höfler, J. S. Smolen, G. Steiner*

2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien; Rheumatologisches Department der Medizinischen Universität Wien

**Einleitung:** Anti-dsDNA-Autoantikörper sind serologische Marker für das Vorliegen

eines SLE. Zur Zeit verwendete Systeme wie indirekte Immunfluoreszenz von Crithidia lucilla sind überaus spezifisch, aber wenig sensitiv. Im Gegensatz dazu zeigt ein ELISA höhere Sensitivität um den Preis schlechterer Spezifität. Derzeitiger Gold-Standard ist der Farr Assay mit gleichermaßen hoher Sensitivität und Spezifität, jedoch erfordert der Farr Assay den Einsatz von radioaktiv markierten Reagenzien.

Neue Assay-Systeme wie der EliA<sup>TM</sup> dsDNA Assay (Pharmadia, Schweden) und der Mikrobeads assoziierte Fidis<sup>TM</sup> Immunoassay (Biomedical Diagnostics, Frankreich) sowie ein Anti-Chromatin ELISA (Inova, USA) sollen höhere Sensitivität und Spezifität haben und daher den Farr Assay ersetzen.

**Methoden:** Sera von 380 Patienten (davon 88 SLE, 14 prim. Sjögren-Syndrom, 40 RA, 53 andere CTD, 38 nicht-differenzierte Arthritis, 15 nichtentzündliche Gelenkerkrankungen) wurden getestet. Daten von Crithidien und EliA waren in allen Sera vorhanden, 209 Sera wurden mit Fidis, 339 mit anti-Chromatin ELISA getestet. Farr Assay wurde bei 121 ausgewählten Patienten durchgeführt.

**Resultate:** 7 % Patienten war im Crithidien Assay positiv, EliA, Fidis und Anti-Chromatin war bei 20 %, 21 % und 22 % positiv. 42 der 121 ausgewählten Patienten (36 %) waren im Farr Assay positiv. Für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität wurden die 248 Patienten mit gesicherter Diagnose herangezogen. Die Sensitivität für SLE war 24 % (Crithidien), 56 % (EliA), 58 % (Fidis), 60 % (Farr und Chromatin). Auch eine Berechnung von Assay-Kombinationen verbesserte die Sensitivität nur gering (EliA + Fidis: 64 %; EliA + Fidis + Farr: 73 %).

Wie erwartet war die Spezifität von Crithidien 99 %, von Farr, EliA und Fidis um 92 % sowie von Anti-Chromatin 87 %.

Eine signifikante Korrelation von SLE-Manifestationen und Positivität der verschiedenen Assay wurde nicht gefunden.

**Schlussfolgerungen:** Sensitivität und Spezifität von EliA und Fidis sind vergleichbar mit dem Farr Assay mit deutlich verbesserter Sensitivität gegenüber der indirekten Immunfluoreszenz. Sie sind daher eine vertretbare Alternative zu den bisher verwendeten Assay Systemen.

# 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](#)