

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Jahrestagung der ÖGR - 28. und 29.**

**November 2008 - Abstracts der**

**Poster und Vorträge**

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2008; 15 (4), 188-204*

**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

## 28. und 29. November 2008

### Abstracts der Poster und Vorträge\*

#### Comparison of SACRAH and M-SACRAH in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis

*G. Babic, N. Vujasinovic-Stupar, J. Sautner\*, D. Petrovic, M. Bukilica, B. F. Leeb\**

*Clinical Department One, Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia; \*Second Medical Department, State Hospital Stockerau*

**Objectives** To quantify the degree of functional impairment, joint stiffness and pain of hand and little finger joints in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) compared with hand osteoarthritis (HOA) and to compare the original SACRAH [1] (Score for the Assessment and Quantification of Chronic Rheumatoid Affections of the Hands) and the shortened and modified M-SACRAH [2].

**Methods** The original SACRAH-questionnaire, dating from 2000, consists of 23 questions applying visual analog scales (VAS) covering hand function (17 questions), stiffness (2 questions) and pain (4 questions). The average score of each category is calculated, and the overall average for the three category scores is then obtained. The overall score may therefore range between 0 (without functional impairment, stiffness and pain) and 100 (maximum difficulties) [1]. The M-SACRAH, dating from 2003, is a shortened version of the SACRAH, reduced to 12 questions, requiring the same calculation procedure [2].

94 patients suffering from RA completed both questionnaires (83 f/ 11 m; mean age 58 yrs, mean disease duration 114 months, 87 % RF+, mean ESR 1<sup>st</sup> hour 58 mm, mean morning stiffness 194 minutes). Also 18 patients affected with HOA filled in the questionnaires (mean age 67 yrs, mean disease duration 150 months, mean ESR 1<sup>st</sup> hour 27 mm).

**Results** In 14 of 23 questions statistically significant differences were found, in 12 items of the function domain, and in one pain item (during intensive work) and in the item addressing morning stiffness. In the RA group, mean SACRAH amounted to 52 while mean M-SACRAH amounted to 46 (p = 0.96). In the HOA group, mean total SACRAH reached 37 and mean M-SACRAH 36 (p = 0.96).

#### Conclusion

- Significant differences between RA and HOA patients could be revealed mainly in the function domain mirroring increased functional impairment in RA patients.
- This study underlines the prior findings on the highly significant correlation of SACRAH and M-SACRAH, for RA as well as for HOA patients.

#### References:

1. Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. SACRAH – A Score for Assessment and Quantification of Chronic Rheumatic Affections of the Hands. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1173–8.
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). *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1409–13.

#### Titerhöhe und Feinspezifität der Anti-SS-A/Ro-Antikörper bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

*M. Bergmann, W. Klotz, A. Österbauer, J. Hermann\*, M. Herold Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck; \*Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz*

**Einleitung** Das Sjögren-Syndrom ist eine chronisch entzündliche autoimmune Erkrankung der exokrinen Drüsen. Die Diagnose eines Sjögren-Syndroms stützt sich gemäß den europäisch-amerikanischen Klassifikationskriterien auf die klinischen Symptome exokrine Insuffizienz, den objektiven Nachweis der eingeschränkten Drüsenfunktion, den histologischen Nachweis fokaler Lymphozyteninfiltrate und der spezifischen Antikörper gegen SS-A/Ro und SS-B/La.

**Ziel** Ziel der Diplomarbeit war zu klären, ob sich Patienten mit diagnostiziertem Sjögren-Syndrom und Patienten mit anderen Erkrankungen in der Ro-Titerhöhe unterscheiden. Weiters soll geklärt werden, ob bei negativem ANA- (antinukleäre Antikörper) Screening auf der HEP-2-Zelle eine weiterführende Testung mittels ELISA auf Anti-SS-A/Ro-Antikörper zu empfehlen ist. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, ob in Seren mit niedrigem ANA-, aber hohem Ro-Titer isoliert Anti-Ro52kD vorliegen.

**Methoden** 204 Anti-SS-A/Ro-positive Patienten der Universitätsklinik Innsbruck, davon 61 auf der HEP-2-Zelle ANA-negativ, jedoch im ELISA Anti-SS-A/Ro-positiv, wurden in die Auswertung einbezogen. Die Diagnose wurde aus dem aktuellsten Arztbrief entnommen. Die Anti-SS-A/Ro-Titer wurden mit einem kommerziell verfügbaren ELISA (ELiA Ro, Phadia, Freiburg), die ANA-Titer mittels indirekter Immunfluoreszenz (iIF) auf der HEP-2-Zelle ermittelt.

32 Seren, davon 20 Proben (Universitätsklinik Graz) von Patienten mit bioptisch gesichertem Sjögren-Syndrom und 12 ANA-negative, Anti-SS-A/Ro-positive Proben (Universitätsklinik Innsbruck) wurden einer detaillierten immunologischen Analyse unterzogen. Die Seren wurden auf ANA, mit einem auf einem ELISA basierenden Immunoassayautomaten ELiA auf Anti-SS-A/Ro- und Anti-SS-B/La-Antikörper sowie mittels ELISA (Pharmacia, Freiburg) auf Anti-Ro52kD- und Anti-Ro60kD-Antikörper getestet. Seren der Universitätsklinik Innsbruck mit diskrepanten Ergebnissen wurden zusätzlich mittels Westernblot und Immunoblot mit rekombinantem Ro52kD und nativem Ro60kD-Antigen (Euroimmun, BRD) getestet.

**Ergebnisse** Sowohl bei den Patienten mit gesichertem Sjögren-Syndrom als auch bei der Gruppe ohne Hinweis auf eine Kollagenose zeigte die Mehrheit der Patienten (33/43 bzw. 59/103) einen Ro-Titer im obersten Messbereich. Seren mit niedrig positiven Ro-Antikörpertitern stammten überwiegend von Patienten ohne Kollagenose.

Von den 20 Patienten mit bioptisch gesichertem Sjögren-Syndrom waren 9 (45 %) iIF-ANA-positiv, 14 (70 %) hatten Anti-SS-A/Ro-Antikörper.

Von 23 iIF-ANA-negativen Proben (Titer < 1:100) waren 6 (26,1 %) isoliert Anti-Ro60kD-positiv (3 von Patienten mit diagnostiziertem Sjögren-Syndrom, 1 von einem Patienten mit systemischem Lupus erythematoses), 3 Proben (13,0 %) waren isoliert Anti-Ro52kD-positiv (davon 2 von Patienten mit diagnostiziertem Sjögren-Syndrom) und 3 Proben (13,0 %) waren Anti-Ro52kD- und anti-Ro60kD-positiv (alle 3 Proben stammten von Patienten mit diagnostiziertem Sjögren-Syndrom).

**Schlussfolgerung** Anti-SS-A/Ro-Antikörper sind ein wichtiges Diagnosekriterium des Sjögren-Syndroms, deren Vorliegen aber keine absolute Bedingung für die Diagnose darstellt. Der Antikörpernachweis erleichtert die Diagnosestellung aufgrund des hohen Anteils an Pati-

\*Reihung alphabetisch nach Erstautor



enten mit SS-A/Ro-Antikörpern, aber ohne Hinweis für eine Kollagenose ist eine Testung auf Anti-SS-A/Ro-Antikörper nur in Zusammenhang mit der entsprechenden klinischen Symptomatik sinnvoll. Entgegen unseren Erwartungen finden sich in der Gruppe der iIF-ANA-negativen Patienten sowohl Antikörper mit isolierter Aktivität gegen das 52kD- oder 60kD-Antigen als auch Seren, die Antikörper gegen beide Antigene enthalten. Eine weiterführende Untersuchung an einem größeren Kollektiv iIF-ANA-negativer Seren ist nötig, um die diagnostische Sinnhaftigkeit einer SS-A/Ro-Bestimmung in iIF-ANA-negativen Seren abzuklären.

### Pten regulates osteoclast biology and inflammatory arthritis

S. Blüml, G. Schabbauer\*, B. Niederreiter, J. Smolen, K. Redlich  
 Division of Rheumatology; \*Dep. of Vascular Biology and Thrombosis Research, Medical University of Vienna

Pten is a lipid phosphatase, whose substrate is phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. Therefore, pten is one of the main antagonists of the PI3-kinase, which plays a major role in many important cellular functions, such as proliferation, migration or response to inflammatory stimuli.

Here we investigated the role of pten in osteoclast biology as well as in collagen induced arthritis.

We show that in vitro osteoclastogenesis in mice with a conditional, monocyte/macrophage-specific pten knock-out (LysMCrePten<sup>lox/-</sup>) is increased by a factor of two compared to control wild-type mice. This phenotype was also detectable in vivo, where analysis of tibiae of female mice revealed a significant increase in numbers of osteoclasts per bone perimeter (N.Oc/B.Pm) and osteoclast surface per bone surface (Oc.S/BS). However, enhanced osteoclastogenesis did not result in systemic bone loss, since no differences in bone volume per tissue volume (bv/tv), trabecular thickness and trabecular separation could be detected, suggesting impaired function of osteoclasts lacking pten. In collagen induced arthritis, LysMCrePten<sup>lox/-</sup> mice showed a significant reduction in clinical severity of arthritis compared to wild-type animals. Interestingly, total anti-collagen antibodies as well as anti-collagen IgGs were identical in both groups. Flow cytometric analysis revealed that dendritic cell and macrophage recruitment to the draining lymph node was not impaired, suggesting regular recruitment of antigen presenting cells. Histological analysis of CIA, LysMCrePten<sup>lox/-</sup> mice displayed significantly reduced erosive bone destruction. There was also a strong tendency towards reduced numbers of osteoclasts, which did not reach statistical significance.

These data point to a regulatory role of pten in osteoclast biology and arthritis development.

### HO-1 end products biliverdin and carbon monoxide ameliorate murine collagen induced arthritis

M. Bonelli, A. Rapp, A. Savitskaya, E. Rath, F. H. Bach\*, J. S. Smolen, C. Scheinecker

Division of Rheumatology, Internal Medicine III, General Hospital of Vienna, Medical University of Vienna; \*Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

**Background** Heme oxygenase 1 (HO-1), which degrades heme to free iron, biliverdin and carbon monoxide (CO), plays an important role in inflammation. Beneficial effects of HO-1 overexpression have been shown in various inflammatory conditions. There are, however, conflicting results regarding the role of HO-1 in rheumatoid arthritis (RA).

**Objectives** We therefore set up experiments in order to analyze the therapeutic potential of the end products of HO-1 activity, CO and biliverdin, in the collagen induced arthritis (CIA) model of RA.

**Methods** For the induction of CIA DBA/1 mice were immunized with type II collagen (CII) and boosted after 10–14 days. Upon the onset of arthritis the animals were scored for clinical signs of arthritis including paw swelling and grip strength. Anti-CII antibody levels were determined by ELISA. Animals were randomized into treatment

groups after they developed the first clinical signs of arthritis. CO was administered for one hour at a concentration of 250 ppm. Biliverdin (35 mg/kg) was injected i. p. twice daily and control animals were injected with PBS. All animals were treated for 14 days. After another 5 days all animals were sacrificed and paraffin sections of the affected joints were analyzed for histomorphological signs of inflammation as well as cartilage and bone destruction.

**Results** All animals immunized with CII developed serum anti-CII antibodies. Antibody levels were slightly decreased in biliverdin and in CO-treated animals. Both, biliverdin and CO treatment significantly improved clinical disease activity scores as compared to control animals. In line with this, histomorphological analysis of joint sections in CO and biliverdin treated animals as compared to controls revealed a decrease in inflammation, area of erosion, osteoid area and numbers of osteoclasts.

**Conclusion** Our data demonstrate a beneficial therapeutic effect of treatment with HO-1 end-products CO and biliverdin in the CIA model of RA. Future experiments will have to determine the mechanisms of how CO and biliverdin interfere with disease progression in CIA.

### Analyses of a novel regulatory T cell subset in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)

M. Bonelli, A. Savitskaya, E. Rath, J. S. Smolen, C. Scheinecker  
 Division of Rheumatology, Internal Medicine III, General Hospital of Vienna, Medical University of Vienna

**Introduction** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells (Treg) that specialize in the suppression of immune responses might be critically involved in the pathogenesis of autoimmune diseases. Little, however, is known about the phenotype and functional properties of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells. We therefore performed phenotypic and functional analyses of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells in patients with autoimmune disease and healthy controls (HC).

**Methods** The phenotype analyses of peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells was determined using flow cytometry in SLE patients, patients with systemic sclerosis (SSc), rheumatoid arthritis (RA) and HC. The percentage of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells was correlated with clinical data, the daily cortisone dose and the SLE disease activity index (SLEDAI). In addition we isolated CD4<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>CD25<sup>-</sup> T cells from HC and SLE patients by Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS) and cocultured them with responder T cells (Tresp).

**Results** Proportions of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells are increased in patients with SLE as compared to patients with SSc, RA or HC. They do not have an activated phenotype. We tried to correlate the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells with the clinical disease activity and the daily cortisone dose and we found a significant correlation for the SLEDAI score and the daily cortisone dose. Finally we isolated CD4<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>CD25<sup>-</sup> T cells and CD25<sup>-</sup> T cells, which both expressed Foxp3, cocultured them with Tresp and found a suppressive capacity in both populations.

In conclusion one might speculate that this population represents a countermechanism in active SLE patients.

### Childhood stroke as the presentation of Takayasu's arteritis: Diagnostic delay can cause catastrophic complications

J. Brunner<sup>1,2</sup>, D. Armstrong<sup>3</sup>, B. M. Feldman<sup>4</sup>, R. Schneider<sup>1</sup>, S. Benseler<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Pediatric Rheumatology Neurology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; <sup>2</sup>Pediatric Rheumatology, Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck; <sup>3</sup>Diagnostic and Interventional Paediatric Neuroradiology, Department of Diagnostic Imaging, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; <sup>4</sup>Health Policy Management & Evaluation, and Public Health Sciences, University of Toronto, Division of Pediatric Rheumatology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

**Keywords** Vasculitis, children, stroke, Takayasu arteritis

**Introduction** Takayasu's arteritis (TA) is a granulomatous inflammation of the aorta and its major branches. Clinical presentation in adults is characterized by symptoms due to stenosis or aneurysms of the involved vessels.

The studies about TA in childhood are rare. Symptoms are either typical as hypertension and pulselessness, but a more unspecific presentation may also indicate TA. Children may present with organ specific or with nonspecific systemic features. Therefore connecting the symptoms with the diagnosis may be a challenge in pediatric patients. The disease can develop tremendous complications, when the diagnosis is missed and the consecutive treatment starts with a delay.

**Case report** We present a 9½ year old girl who developed 8 episodes of stroke in 2006. The last stroke before diagnosis developed in August 2006 going along with 3 episodes of binocular diplopia and unsteadiness lasting 3 minutes. Laboratory examination was normal. The MRI showed new infarcts in the left caudate nucleus and hypothalamus. The MRA showed evidence of flow disturbance at the origin of the brachiocephalic artery. The chest CT revealed a filling defect in the left CCA. According to the EULAR/PRES consensus criteria the diagnosis of TA was established. Proper anti-inflammatory treatment was initiated.

**Conclusion** TA in children has a different presentation from adults and may cause catastrophic complications. Therefore TA has to be considered in children presenting with stroke.

### Analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system in juvenile idiopathic arthritis

*J. Brunner, M. Sailer, E. Binder, L.-B. Zimmerhackl, M. Prelog  
Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck*

**Introduction** The complement system is involved in the host defence by recognition and elimination of potentially harmful exogenous and endogenous structures from the human body. Activation of complement may also promote inflammatory reactions and cause tissue damage if adequate control is not provided by the complement regulatory proteins. Significant amounts of biologically active products arising from complement activation have been detected in patients with rheumatoid arthritis.

**Objective** To investigate the role of complement cascade in juvenile idiopathic arthritis.

**Method** 12 serum samples and 2 samples from synovial fluid were obtained from 2 individuals with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The complement kit for assessment of classical, alternative and MBL pathway activity was developed by the EU consortium and prepared centrally at Wieslab (Sweden).

**Results** The samples of synovial fluid showed a deficiency in the classical, alternative and MBL pathway of the complement system. The results in the sera were normal.

**Conclusion** Complement system might play a major role in the development of joint effusion in JIA.

### Chitotriosidase activity in juvenile idiopathic arthritis

*J. Brunner, M. Sailer, E. Binder, L.-B. Zimmerhackl, M. Prelog  
Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck*

**Background** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an inflammatory joint disease of unknown aetiology. The pathogenesis is driven by T- and B-cells. The role of macrophages remains unclear. 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.

**Methods** Chitotriosidase activity was determined using the substrate 4-methylumbelliferyl-DNN'-N''-triacetylchitotriosiose (MUBGlc-Nac, SIGMA Chemical Co). The substrate and serum was incubated with the serum in a citrate/phosphate buffer. The reaction was stopped

by adding glycina buffer. The fluorescence of 4-methylumbelliferone was evaluated by fluorimeter at excitation 365 nm and emission 430 nm.

**Result** We report about chitotriosidase measurements in patients with JIA. The chitotriosidase level in synovial fluid was up to 2000 nmol/h/ml at disease onset before therapy. The level in sera was below 600 nmol/h/ml.

**Conclusion** Serum chitotriosidase levels could represent the activity of macrophages in the synovial fluid in JIA.

### Rituximab is a therapeutical option for juvenile microscopic polyangiitis

*J. Brunner, M. Sailer, E. Binder, L.-B. Zimmerhackl, M. Prelog  
Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck*

**Introduction** Microscopic polyangiitis is characterized by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis. The diseases usually respond to cyclophosphamide (Cyc) but some patients are therapy resistant. Rituximab (RIT) is a chimeric antibody to CD20 causing lysis of B-lymphocytes and used for treatment of lymphomas. RIT has also been successfully used in patients with rheumatoid arthritis (RA), idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune haemolytic anaemia, cold agglutinin disease, systemic lupus erythematosus and vasculitides.

**Case report** A 16 year old female patient with hemoptysis, nephritis, dermatitis was diagnosed as a myeloperoxidase-ANCA-positive microscopic polyangiitis. The patient was resistant to conventional therapy or had relapsed repeatedly after cessation of cyclophosphamide (Cyc). The patient was treated with intravenous infusions of rituximab (RIT).

**Conclusion** RIT seems promising and safe in pediatric microscopic polyangiitis. Controlled studies should be conducted.

### Omega-3 fatty acids – a therapeutic option in secondary fibromyalgia?

*C. Deutsch, T. Nothnagl, P. M. Haindl, B. Rintelen, I. Andel, B. F. Leeb  
II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-  
klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische  
Rheumatologie, Stockerau*

**Background** Secondary fibromyalgia (FMS) may be prevalent in up to 20 % of patients with systemic lupus erythematosus, in up to 15 % of rheumatoid arthritis (RA) patients, as well as in patients with Sjogren's syndrome, and chronic inflammatory bowel disease. Often, severe pain is present in contrast to low inflammatory activity of the underlying disease. So far, only a minority of patients responds well to standard therapy. Omega-3 fatty acids have been shown to somewhat improve the course of RA [1].

**Objective** To study whether omega-3 fatty acids could constitute a treatment option in patients with secondary FMS accompanying RA.

**Patients and methods** 10 patients (9 females, 1 male; mean age 47.5 yrs.) were included in this prospective open study. 9 patients suffered from seronegative RA, and 1 patient from rheumatoid factor positive RA. All patients met the ARA classification for RA (1987) and the 1990 ACR classification criteria for FMS at the time of inclusion into the study. Patients received omega-3 fatty acids intravenously on 5 consecutive days once a month at a single dose of 2 ml/kg/d. This medication was continued over 12 weeks. Outcome parameter included number of positive tender points, pain perception on a visual analogue scale (0–10 cm), C-reactive protein (CRP, mg/dl) and erythrocyte sedimentation rate ESR (first hour). Morning stiffness and tender and swollen joint count (TJC, SJC) were documented as well as the DAS 28 calculated.

**Results** After 3 months in all 10 patients a significant reduction in TJC (initial mean 8.1 to 4.6; 42.08 %), and in patient's subjective pain perception (8.03–5.1; 36.51 %) could be noticed. Decrease in TJC was 42.9 %, the number of positive tender points decreased by 30.13 % (14.3 to 10.0), and the SJC could be reduced by 48.55 % (4.2 to 1.55). DAS28 values decreased by 21.05 % (5.03 to 3.97). No chan-

ges could be seen with respect to ESR and CRP levels and morning stiffness. Treatment was generally well tolerated.

**Conclusion** Treatment with intravenously administered omega-3 fatty acids resulted in some improvement in RA patients suffering from secondary FMS. The results obtained here could give the basis to justify further controlled studies which are of course warranted to prove efficacy and tolerability.

**References:**

1. Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids* 2006; 41: 29–34.

**Treatment patterns, disease activity, and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Central and Eastern Europe: a cross-sectional survey**

*W. Ebner, T. Palotaj, C. Codreanu, P. Géher, A. Pahor, K. Pavelka, J. Smolen, J. Szechiński, M. Žlnay*  
 Medical Department II, Rheumatology, Hospital Hietzing, Vienna

**Objective** We sought to obtain information on the profile of patients with ankylosing spondylitis (AS), disease activity, previous and current treatments, and the proportion and profile of patients treated with conventional medications but considered eligible for anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy.

**Methods** Rheumatologists from 7 Central and Eastern European countries who were experts in treating patients with AS participated in the study. Physicians were to include 3–5 patients who had never received anti-TNF therapy and were asked to decide whether they considered their patients candidates for anti-TNF therapy.

**Results** A total of 1506 patients were analyzed. 61 % of AS patients who had never received anti-TNF therapy until the time of the survey qualified for anti-TNF therapy based on the clinical judgment of their rheumatologists, with this proportion ranging from 36 % in Slovakia to 84 % in Romania. Overall, candidates had higher levels of disease activity and functional impairment, and they were more likely to report a lower quality of life. 38 % of candidates fulfilled the Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) recommendations with respect to a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) of at least 4 and previous use of at least 2 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ranging from 18 % in Poland to 57 % in Hungary.

**Conclusion** In summary, more than half of the AS patients currently treated with other medications may be eligible for anti-TNF therapy, even though there were considerable discrepancies between the countries. Also, rheumatologists regarded disease activity as the determining factor for starting anti-TNF drugs but their decision did not always fully comply with the ASAS recommendations, confirming the need for continued exchange among the medical community to increase awareness of the ASAS recommendations.

**Quantitative variables of salivary gland scintigraphy differ between parotid and submandibular gland 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>Klinikum Malcherhof, Baden; <sup>2</sup>Institute of Nuclear Medicine, Hospital Hietzing, Vienna, <sup>3</sup>2<sup>nd</sup> Dept. of Internal Medicine and Centre for Diagnosis and Treatment of Rheumatic Diseases, Vienna

**Background** Sjögren’s syndrome (SS) is an immune mediated disorder of exocrine glands, predominantly affecting lacrimal and salivary glands. SS 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 scintigraphy is a method that allows to evaluate both parotid and submandibular glands. Quantification of the parenchymal function of accumulation as uptake (UT) and of the stimulated secretory function as ejection fraction (EF) have been proved reliable and accurate reflections of salivary gland functions. It is currently unknown, if patients of the different diagnostic groups, pSS, sSS, and nSS-sicca, differ in these quantitative variable of parotid and submandibular gland scintigraphy.

**Objectives** The aim of this study was to compare quantitative variables of both parotid and submandibular gland scintigraphy in different diagnostic groups, pSS, sSS and nSS-sicca.

**Methods** 106 suffering from pSS (n = 31), sSS (n = 46), or nSS-sicca (n = 29) who underwent sequential salivary gland scintigraphy with secretory stimulus by ascorbic acid were analysed retrospectively. After the injection of 185 MBq 99mTc-sodium pertechnetate, scintigraphic percentage uptake (UT) and, after stimulus, ejection fraction (EF in %) were calculated for parotid and submandibular gland in all patients. Results were compared between the different diagnostic groups using the Mann-Whitney U test.

**Results** In the parotid gland there were no statistically significant differences in UT between any of the diagnostic groups. However, in the pSS group EF was significantly decreased when compared to sSS and nonSS-sicca (p < 0.05 and p < 0.001, respectively; **Table 1**). In addition, EF was significantly lower in sSS when compared to nonSS-sicca (p < 0.05). In the submandibular gland significant differences in UT were shown between pSS, sSS and nonSS-sicca group, with UT being lowest in pSS, intermediate in sSS and highest in nonSS-sicca. Furthermore, highly significantly decreased values of EF were observed in the pSS group compared to sSS and nonSS-sicca. EF was not significantly decreased in the sSS group compared to nonSS-sicca.

**Conclusion** By using quantitative analysis in salivary gland scintigraphy, EF of the parotid gland and UT of the submandibular gland may allow differentiation of pSS from other forms of sicca syndrome, especially nonSS-sicca.

**Table 1:** Egger SF et al. Differences between diagnostic groups in UT and EF of the parotid and submandibular gland

Group (n)		Parotid		Submandibular			
		Median (iqr)	Median (iqr)	sSS	nonSS-sicca	sSS	nonSS-sicca
pSS n = 31	UT	0.31 (0.21)	0.25 (0.14)	n. s.	n. s.	p < 0.05	p < 0.001
	EF	34.5 (27.0)	40.8 (17.7)	p < 0.05	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
sSS n = 46	UT	0.31 (0.17)	0.31 (0.15)	—	n. s.	—	p < 0.05
	EF	44.3 (15.19)	40.8 (17.7)	—	p < 0.05	—	n. s.
nSS-sicca n = 29	UT	0.39 (0.35)	0.38 (0.16)	—	—	—	—
	EF	51.0 (15.3)	41.4 (14.8)	—	—	—	—



## The integrin linked kinase is upregulated in the rheumatoid synovial membrane

*J. Grisar, L. Amoyo, B. Niederreiter, K. Redlich, J. S. Smolen*  
 Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna

**Background** Integrin linked kinase (ILK) is a  $\beta 1$ -integrin cytoplasmic domain interacting protein. Its activity is stimulated by adhesion to the extracellular matrix and by growth factors in a phosphatidylinositol 3-kinase dependent manner. In the tissue of several tumors, this kinase, which is located upstream of NF $\kappa$ B, is upregulated. ILK plays a pivotal role in angiogenesis, invasion and proliferation and since these features are also hallmarks of rheumatoid arthritis (RA), we assessed if ILK would also be upregulated in the rheumatoid synovial membrane.

**Methods** To determine the expression of ILK in RA, we performed stainings with an antibody against ILK in paraffin embedded 2  $\mu$ m hind limb sections of arthritic joints of TNF transgenic (tg) mice, a well established TNF driven arthritis model. Hind limb sections of wild type (WT) mice served as controls. Furthermore, immunohistochemistry was also performed on paraffin embedded sections of synovial tissue of patients with RA and patients with osteoarthritis (OA) that underwent joint replacement.

Moreover, we analyzed the extracts of synovial fibroblasts (SF) from RA and OA patients and in WT and TNF tg mice by western blot detecting the expression for ILK. Furthermore, SF of RA patients were also stimulated with TNF at a dose of 10 ng/ml for 24, 48 and 48 hours and ILK-expression was assessed in the same manner as described above and compared with SF cultured in medium alone.

**Results** The expression of ILK was very pronounced in the synovial membrane of arthritic joints of TNF transgenic mice. ILK was especially expressed in the synovial infiltrates and at the pannus-bone junction. Furthermore, some, but not all chondrocytes and osteoclasts were found to stain for ILK. In contrast, in WT mice immunohistochemistry showed only little ILK expression, mainly in chondrocytes and the synovial membrane. In OA, we also observed cells expressing ILK but to a lesser extent than in RA.

Western blot analyses showed that ILK is expressed in both OA- and RA-SF. After stimulation with TNF, RA-SF showed an increasing ILK expression with increasing incubation period, amounting to 1.4 fold after 96 h stimulation with TNF. This suggests that also other pathways lead to the upregulation of ILK in human RA.

The expression of ILK analysed out of the SF isolated from TNF tg mice was clearly higher than in WT mice.

**Conclusion** Our results show that the kinase ILK is overexpressed in cells of the synovial membrane of arthritic mice and RA patients. This overexpression is partly TNF-dependent. These findings suggest that ILK might be an interesting candidate for interfering with the course of synovial inflammation in RA.

## Gout: Old disease – new therapy

*J. Gruber*  
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

**Introduction** Gout is an old malady known in ancient cultures and is one of the first diseases recognized as a clinical entity. It is a common chronic arthritis that can lead to significant disability. Gouty arthritis is often self limited and is characterized as an inflammatory reaction to monosodium urate (MSU) crystals in the joints and in the adjacent structures. So far the influence of MSU crystals on the immune system was hardly noticed and the crystals were regarded as "innocent bystander". Recently, the role of the MSU crystals in the induction of an inflammatory process, mediated through an intracellular sensor, i. e. the NALP3 Inflammasome, and consecutively interleukin-1 (IL-1) was recognized. A similar mechanism may be responsible for the development of pseudogout. Therefore, new agents in the management of gout and pseudogout have emerged.

**Patients and methods** 6 patients with gout and 1 patient with pseudogout were treated on an open label basis with 100 mg anakinra subcutaneously usually for 3 days. All our patients either failed conventional treatment with NSAIDs, colchicine or glucocorticoids or

had contraindications for these drugs. Patients with an active untreated infection, with uncontrolled diabetes, with uncontrolled heart or respiratory failure were not eligible. All patients consented to receive anakinra. Clinical efficacy was assessed by clinical examination of the swollen and tender joints as well as the patient's evaluation of the efficacy of the treatment in terms of reduction of pain and symptoms with the use of a visual analog scale (0–100 mm scale).

**Results** All patients with gouty arthritis responded within 48 hours. 1 patient with involvement of the Achilles tendon responded later and needed 4 injections. 1 patient had a relapse, probable due to an excessive alcohol intake, and had to be treated with a second series of 3 injections. The response after the second series was also very swift and occurred again within 48 hours. No treatment related side effects were observed during therapy and there were no infectious complications.

1 patient suffered from a pseudogout attack of the first carpometacarpal joint of the left hand. The aspirate showed clearly calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals. She was treated with 100 mg anakinra on three consecutive days and responded with 72 hours with marked reduction of pain and swelling.

**Conclusions** With the use of anakinra a new therapeutic principle for the treatment of gout and pseudogout has emerged and, if proven in further studies, could be used as a promising agent in patients where glucocorticoids, colchicine or NSAIDs are contraindicated or could even be used as a first line therapy.

## Wirksamkeit und Kosteneffektivität eines ambulanten multimodalen Rehabilitationsprogramms bei Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen

*W. Habelsberger, C. Grunt-Göschl*  
 Rehamed, ÖÖGKK, Linz

**Einleitung** Rund eine Million Österreicher im Alter von 15 und mehr Jahren leidet an chronisch rezidivierenden Kreuzschmerzen. Der Großteil der verursachten direkten und indirekten Krankheitskosten ist der Patientengruppe mit chronischen Kreuzschmerzen zuzuordnen. Der Frage nach Wirksamkeit und Ökonomie verfügbarer Rehabilitationsmaßnahmen kommt daher eine besondere Priorität zu. Im Rahmen dieser Studie wurde eine retrospektive Untersuchung verschiedener subjektiver Parameter (Schmerz, Depressivität, Befinden, Schmerzbeeinträchtigung), der „return to work“-Rate (Arbeitsfähigkeit, Invaliditäts- bzw. Berufsunfähigkeitspensionierung) und der direkten Gesundheitskosten vor und nach Teilnahme an einem ambulanten Rehabilitationsprogramm von Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen durchgeführt.

**Methoden** 43 Patienten (22 w, 21 m; Altersmedian 43,0 Jahre) mit unspezifischen chronischen Kreuzschmerzen und einer schmerzbedingten Krankenstandsdauer von mehr als 3 Monaten (Median der Arbeitsunfähigkeitsdauer 109,5 Tage) nahmen im Zeitraum Juli 2005 und Dezember 2006 an einem 4-wöchigen ambulanten Rehabilitationsprogramm teil. Entsprechend den Empfehlungen der European Guidelines for the Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain (2004) absolvierten die Patienten in einem Gruppensetting 5 Tage pro Woche und 6 Stunden täglich eine multimodale Rehabilitation mit den Inhalten Bewegungs- und Trainingstherapie, „work hardening“ bzw. ergonomisches Training sowie Verhaltenstherapie. Als primäres Interventionsziel wurde einerseits die Wiederherstellung der für den Beruf erforderlichen funktionellen Fähigkeiten und die nachhaltige Reintegration ins Erwerbsleben evaluiert – anhand des Erwerbsstatus zu den Zeitpunkten 1, 3, 6 und 12 Monate nach Ende der Rehabilitation – und andererseits die Verminderung der direkten Gesundheitskosten, gemessen anhand der Ausgaben der Krankenversicherung für extramurale Krankenbehandlung, Heil- und Hilfsmittel und Tagsätze für Krankenhausbehandlungen im Jahr vor und nach Beendigung der Rehabilitation, definiert. Als sekundäres Ziel wurde eine Verbesserung der subjektiven Wahrnehmung in den Dimensionen Schmerz (NRS, SES), Depression (ADS) und Schmerzbeeinträchtigung (PDI) zwischen Rehabilitationsbeginn und -ende festgelegt.

**Resultate** Es konnten die Daten von 40 Patienten ausgewertet werden (3 „drop outs“ während der Rehabilitation: 2 aufgrund unzureichender Motivation und Compliance, 1 aufgrund passagerer radikulärer

Symptome). 1 Monat nach Ende der Rehabilitation waren 53 % der Rehabilitanden arbeitsfähig und erwerbstätig, nach 3 Monaten betrug der Prozentsatz 63 %, nach 6 Monaten 75 % und nach 12 Monaten 78 %. Nach einem Jahr waren nur 5 % der Patienten vorzeitig aufgrund ihrer funktionellen Einschränkungen pensioniert. Die durchschnittlichen direkten Gesundheitsausgaben pro Person betragen im Jahr vor der Rehabilitation 2.748 Euro, im Jahr danach reduzierten sie sich um 29,7 % auf durchschnittlich 1.932 Euro pro Person. Die zu Beginn und am Ende der Rehabilitation evaluierten subjektiven Parameter für Schmerz, gemessen mittels einer NRS und der Schmerzempfindungsskala, verbesserten sich von 68,4 auf 45,8 ( $p = 0,01$ ) bzw. von 72 auf 53 ( $p = 0,01$ ), depressive Verstimmtheit, gemessen anhand der ADS, von 24,6 auf 15,4 ( $p = 0,05$ ) und Schmerzbeeinträchtigung, gemessen anhand des PDI, von 36 auf 27.

### Pulmonary toxicity of methotrexate in rheumatoid patients with pre-existent lung disorders

*P. M. Haindl<sup>1</sup>, G. Eberl<sup>2</sup>, H.-P. Brezinschek<sup>3</sup>, B. Rintelen<sup>1</sup>, B. F. Leeb<sup>1</sup>*  
<sup>1</sup>II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie, Stockerau; <sup>2</sup>Klinikum Malcherhof, Baden/Wien; <sup>3</sup>Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Background** Methotrexate (MTX) is only used cautiously in patients with lung disease. This review evaluates the evidence of MTX and its potential pulmonary toxicity in rheumatoid arthritis (RA) patients with pre-existent lung disorders.

**Method** We performed a systematic literature research using the keywords “RA”, “MTX”, “Lung Toxicity or Pulmonary Function”, “Asthma”, “COPD”, “Pneumonitis”, “Sarcoidosis”, “Rheumatoid Lung”, “Fibrosis” and “Interstitial Lung Disease”. Databases searched included Medline, Cochrane Clinical Trials, EULAR and ACR abstracts 2005–2007. According to defined inclusion and exclusion criteria, two investigators selected 27 manuscripts for final analysis. Their Oxford level of evidence ranged from 2b to 4.

**Results** **Asthma:** No prospective or retrospective study nor even a case report could be found on RA and asthma. However, data exists on MTX as a steroid sparing agent in adult asthma. **COPD:** 1 randomized controlled trial dealing with COPD as co-morbidity of RA concluded that neither DMARD therapy nor pulmonary disease was associated with increase in serious adverse events. **MTX pneumonitis:** 11 studies were found on PLD as risk factor for MTX induced pneumonitis, although the majority (6) stated no definite statistical results. Yet 3 studies concluded that radiologic interstitial abnormalities or pulmonary fibrosis are risk factors for occurrence of this entity. A meta-analysis performed in 2004 calculated an odds ratio of 7.4 for MTX pneumonitis in RA patients with prior lung disease ( $n = 164$ ) versus no prior lung disease ( $n = 1660$ ). However, the result is of limited value due to heterogeneity of the study population, as definition of prior lung disease varied considerably in these 6 studies (from history of cough to fibrosis). **Lung function:** 2 prospective studies on MTX and its long term effect on pulmonary function did not show evidence that rheumatoid patients with pre-existent lung disease are at higher risk for deterioration of pulmonary function. **Interstitial lung disease:** Adjusted Risk Ratio (ARR) for MTX induced interstitial lung disease (ILD) was 3.1 (95 % CI 1.5–6.4) in RA patients without prior MTX use and no prior pulmonary disease. In comparison, patients previously on MTX and with prior diagnosed ILD had an ARR of 0.4 (95 % CI 0.2–0.9). **Sarcoidosis:** Sarcoidosis and RA is rare; 3 cases treated with MTX were reported.

**Conclusion** Evidence for MTX and its pulmonary short and long term effects in patients with asthma, COPD, sarcoidosis and interstitial lung disease is limited. Given the high prevalence of obstructive lung disease and the effectiveness of MTX in combination with TNF alpha blockers in RA treatment, further studies evaluating the effects of MTX on pulmonary function, as well as the occurrence of severe adverse events are necessary.

The study was performed as part of 3e Initiative “MTX in Rheumatic disorders”.

### A comparison of the RAPID-3 and the RADAI-5 in routine care of rheumatoid arthritis patients

*P. M. Haindl, J. Sautner, H. T. H. Mai, C. Deutsch, B. Rintelen, B. F. Leeb*  
 II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie, Stockerau

**Objective** To evaluate the degree of agreement between the Routine Assessment of Patient Index Data-3 (RAPID-3) and a modified version of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI-5), both completely patient administered rheumatoid arthritis (RA) activity assessment questionnaires refraining from joint counts, in daily routine.

**Patients and methods** 128 RA out-patients completed the RADAI-5 and the RAPID-3. Simultaneously, the DAS28-ESR, and the CDAI were applied. Cronbach’s alpha as a measure for internal consistency was calculated and factorial analysis for both questionnaires was performed. For agreement analysis gamma as an ordinal symmetric measure was calculated.

**Results** On average patients were in a low disease activity stage. The median RADAI-5 was 2.8 (0–9.2) and the median RAPID-3 3.3 (0–8.6). Alpha amounted to 0.904 for the RADAI-5 and to 0.757 respectively for the RAPID-3. In addition, alpha for the Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) appeared to be 0.899. Factorial analysis by principal component analysis revealed that both questionnaires constitute mono-dimensional instruments. Gamma for the relationship between the RADAI-5 and the RAPID-3 appeared to be 0.591 ( $p < 0.001$ ), between RADAI-5 and MDHAQ 0.489 ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion** The RAPID-3 and the RADAI-5 proved to be in significant agreement. As all domains of the longer RAPID-3 are also addressed and covered by the shorter RADAI-5, the fewer questions, 5 in comparison to 12, can be seen as an advantage of the RADAI-5.

### Does methotrexate (MTX) increase the risk of infection in rheumatoid arthritis patients?

*E. Hartl, P. M. Haindl, B. Rintelen, H. T. H. Mai, C. Deutsch, J. Sautner, B. F. Leeb*  
 II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie, Stockerau

**Background** Rheumatoid arthritis (RA) patients are known to have an “a priori” higher risk of infection. A systematic literature research, performed on the topic of incidence rate (IR) of infection in RA patients on methotrexate (MTX), showed controversial results after adjustment for age, sex or co-morbidities. While some studies reported a higher risk with hazard ratios up to 2.13, others could not show an association with certain DMARD therapies. Interestingly, glucocorticoids (GC) as well as longstanding disease were identified as predisposing factors.

**Objective** To evaluate the prevalence of infection in an unselected RA population and to identify possible risk factors for determination of a high risk group.

**Methods** We conducted a retrospective patient survey in our out-patient cohort. Occurrence of infection over the last 12 months was assessed by the patients’ self or physician’s report and chart review. We distinguished between non-serious, serious and life threatening diseases. Serious infection was defined by antibiotic treatment and/or hospitalisation. Further documentation included type of DMARD therapy including biologics, glucocorticoid use, disease activity assessment, co-morbidities and smoking.

**Results** 154 RA patients were included in this cross sectional survey (111 females; 60 rheumafactor positive, mean age 58 years [21–75 yrs], mean DAS28 3.12). 98 patients were on MTX monotherapy. 40.1 % of MTX patients had at least one infection over the last twelve months (ENT:  $n = 12$ , respiratory tract:  $n = 14$ , gastrointestinal:  $n = 15$ , urinary tract:  $n = 9$ , skin:  $n = 2$ , others:  $n = 3$ ). 28 patients (28.8 %) received antibiotics, 6 patients (6.1 %) needed additional hospitalisa-

tion due to infection. RA patients on other DMARDs including biologics (Leflunomid: n = 21, SSZ: n = 13, Chloroquin: n = 3, TNFalpha inhibitors: n = 27, Rituximab: n = 2, combination: n = 10) showed similar results: 16 (28.6 %) required antibiotic treatment and 3 (5.4 %) were hospitalised.

In our cohort neither long standing RA disease, extraarticular manifestation nor MTX or GC dose were associated with an increased risk of infection. However, only 4 patients were on GC dosages above 7.5 mg/d. Patients with co-morbidities (diabetes, COPD, hypertension, coronary artery disease, dyslipidaemia, thyroid disorders or smoking) did not suffer from more infections.

**Conclusion** RA patients on MTX may be at increased risk for serious infection; nevertheless patients on other DMARDs had similar rates of antibiotic treatment and hospitalisation. No risk factor could be identified.

### Erfolgreiche Anwendung von Krallendorf® bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und begleitenden Arthrosebeschwerden

*Th. Hauers, A. Österbauer, M. Bergmann, W. Klotz, M. Herold Rheumaambulanz und Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck*

**Einleitung** Krallendorf®-Kapseln (Firma Immodal) sind bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) als Zusatzbehandlung zu einer antirheumatischen Basistherapie und bedarfsorientierten Schmerztherapie zugelassen. Basierend auf unseren Erfahrungen haben wir gezielt bei Patienten mit RA und Beschwerden im Rahmen einer gleichzeitig bestehenden Arthrose in einer Anwendungsbeobachtung untersucht, ob eine ergänzende Therapie mit Krallendorf® eine Verbesserung in Bezug auf die Parameter SF-SACRAH und HAQ bringt.

**Methoden** Insgesamt 34 Patienten (27 Frauen und 7 Männer) im Alter von 31 bis 85 Jahren (Mittelwert  $\pm$  SD = 61,3  $\pm$  11,9 Jahre; Median 64 Jahre) erhalten eine Therapie mit Krallendorf® 3 x 1 Kapsel täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten. Zu den Zeitpunkten 0, 1, 2 und 3 Monate nach Therapiebeginn wurde Gelenksstatus gemäß DAS28, SF-SACRAH, HAQ sowie die Einschätzung der Schmerzen sowohl durch den Patienten als auch durch den Arzt anhand einer VAS-Skala erhoben.

**Resultate** Zum Zeitpunkt der Abstracteinreichung lagen folgende Ergebnisse vor: Nach einem Monat (32 Patienten) zeigten 17 Patienten (53,1 %) eine Verbesserung, 12 Patienten (37,5 %) eine Verschlechterung und 3 Patienten (9,4 %) keine Veränderung des SF-SACRAH. Nach zwei Monaten (15 Patienten) ergab sich bei 11 Patienten (73,3 %) eine Verbesserung, bei 4 Patienten (26,7 %) eine Verschlechterung im Vergleich zum Therapiebeginn und im Vergleich zwischen 1. und 2. Monat (15 Patienten) bei 10 Patienten (66,7 %) eine Verbesserung, bei 5 Patienten (33,3 %) eine Verschlechterung des SF-SACRAH. Nach dem 3. Monat (1 Patient) zeigte dieser eine Verbesserung zwischen Therapiebeginn und Therapieende. 2 Patienten haben aufgrund eines ihrer Einschätzung nach mangelnden Therapieerfolgs diese Anwendungsbeobachtung abgebrochen.

**Schlussfolgerung** Eine erste Auswertung dieser noch laufenden Anwendungsbeobachtung gibt Hinweise, dass Krallendorf®-Kapseln regelmäßig eingenommen auch Arthrosebeschwerden lindern. Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung sind mit Ausnahme von 2 Patienten alle anderen Teilnehmer an einer Fortführung der Therapie über den Zeitraum von 3 Monaten interessiert, um eventuell eine Einsparung nebenwirkungsreicher NSAR zu erreichen. Nach Angabe des Herstellers sollte frühestens nach einer dreimonatigen Anwendung ein Therapieerfolg beurteilt werden.

### Loss of p53 partially rescues TNF-mediated systemic bone loss

*S. Hayer<sup>1</sup>, M. Hecking<sup>2</sup>, D. L. Boyle<sup>3</sup>, G. S. Firestein<sup>3</sup>, J. Smolen<sup>1</sup>, G. Schett<sup>1,4</sup>*  
<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Internal Medicine III, Medical University of Vienna; <sup>2</sup>Division of Nephrology, Internal Medicine III, Medical University of Vienna; <sup>3</sup>Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Rheumatic Diseases Core Center, University of California, San Diego, USA; <sup>4</sup>Internal Medicine 3, University of Erlangen-Nuernberg, Erlangen, Germany

**Objective** To investigate the role of tumor suppressor protein p53 in TNF-mediated arthritis in respect of inflammatory joint destruction and systemic bone loss.

**Methods** To study the involvement of p53 in TNF-mediated arthritis, p53 knock out mice were crossed with hTNFtg mice. Clinical course of arthritis was weekly assessed from p53<sup>-/-</sup>hTNFtg and hTNFtg mice from 4 to 10 weeks of age. Paw sections from 10 weeks old mice were histologically analysed for joint inflammation, subchondral bone erosion and cartilage damage using H&E, TRAP and toluidine-blue staining. To characterize osteoblast function, osteoblasts were isolated from 4 days-old calvarial bones and cultured in presence of ascorbic acid and glycerol-2-phosphate for 20 days. Osteoblast differentiation and their capability of bone formation was evaluated by alizarin red staining, quantitative RT-PCR and western blotting. In addition, osteoblasts were counted each 3 days for 3 weeks to evaluate the growth rate of osteoblasts.

**Results** p53 deficiency does not affect the clinical course of TNF-mediated arthritis. Progress of both paw swelling and grip strength was similar in p53<sup>-/-</sup>hTNFtg in comparison to hTNFtg mice from 4 to 10 weeks of age. The area of pannus inflammation, subchondral bone erosion and cartilage damage did not differ between these 2 genotypes as revealed from histological analysis from hind paws of 10 weeks old mice. However, histomorphological analysis of tibial bones revealed increased osteoblast formation and enhanced trabecular bone mass in p53<sup>-/-</sup>hTNFtg compared to hTNFtg mice. Interestingly, loss of p53 demonstrates a dramatically enhanced proliferation in vitro osteoblast cultures from hTNFtg mice. Depletion of p53 leads to abolished expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 as observed by western blot analysis. Moreover, p53 deficiency demonstrated a higher osteoblast activity as shown by increased bone nodule formation using alizarin red staining. Enhanced osteoblast differentiation demonstrated an increased expression of osteocalcin and bone sialoprotein mRNA as assessed by quantitative real-time PCR. Furthermore, increased osteoblast differentiation and bone nodule formation was accompanied by increased activation of MAPkinases p-Akt and p-ERK in p53<sup>-/-</sup>hTNFtg osteoblasts compared to hTNFtg osteoblasts as shown by western blots.

**Conclusion** Human tumor necrosis factor (hTNFtg) transgenic mice develop osteoporosis/osteopenie due to enhanced osteoclastogenesis and reduced bone formation, respectively. Loss of p53 leads to increased activity of bone-forming osteoblasts and counteracts TNF mediated inhibition of osteoblast-dependent bone formation. Thus, depletion of p53 leads to more bone formation and can partially rescue TNF-mediated systemic bone loss.

### PI3Kgamma regulates cartilage damage in chronic inflammatory arthritis

*S. Hayer<sup>1</sup>, N. Pundt<sup>2</sup>, J. Penninger<sup>4</sup>, J. S. Smolen<sup>1</sup>, T. Pap<sup>2</sup>, G. Schett<sup>3</sup>*  
<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Internal Medicine III, Medical University of Vienna; <sup>2</sup>Division of Molecular Medicine of Musculoskeletal Tissue, University Hospital Muenster, Germany; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine III, University Erlangen-Nuernberg, Germany; <sup>4</sup>Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences, Vienna

**Objective** To study the regulatory role of the gamma isoform of the phosphoinositide-3 kinase (PI3K $\gamma$ ) in chronic inflammation and joint destruction in the TNF-dependent arthritis mouse model (hTNFtg) as well as in human patients with rheumatoid arthritis.

**Methods** To investigate the potential role of PI3K in inflammatory joint destruction, we crossed PI3K knock out mice with the human



tumor necrosis factor transgenic (hTNFtg) mice. Clinical course of arthritis was weekly assessed in hTNFtg and PI3K $\gamma$ <sup>-/-</sup>hTNFtg from 4 to 10 weeks of age. Synovial inflammation, subchondral bone erosions and cartilage damage was evaluated in H&E, TRAP and toluidine-blue stainings. Further immunohistochemical stainings were performed for cellular markers (CD3, CD45R, F480, 7/4) and for cartilage neopeptide VDIPEN. MMP-3 expression and MAPkinases were investigated in isolated murine synovial fibroblasts from hTNFtg and PI3K $\gamma$ <sup>-/-</sup>hTNFtg mice. Cocultures of chondrocytes with TNF stimulated wildtype or PI3K $\gamma$ <sup>-/-</sup> fibroblasts were performed and expression of MMPs and ADAMTs was analysed by qPCR. Furthermore, PI3K $\gamma$  expression was analyzed in synovial tissue and isolated synovial fibroblasts from patients with RA using immunohistochemical staining, western blotting and qPCR. In addition, inhibitor TNF-induced MMP-3 and downstream activated MAPkinases AKT and ERK in presence or absence of a pan PI3K inhibitor or specific PI3K was determined by western blot analysis and by ELISA.

**Results** The loss of PI3K $\gamma$  leads to a milder inflammatory arthritis as indicated by slightly reduced paw swelling and higher grip strength in the PI3K $\gamma$ <sup>-/-</sup>hTNFtg compared to hTNFtg mice. Histological analysis demonstrated less severe joint inflammation and bone erosion in 10 weeks old PI3K $\gamma$ <sup>-/-</sup>hTNFtg mice as compared to hTNFtg animals. Interestingly, PI3K deficiency showed significantly less damage of cartilage, revealed by proteoglycan loss of articular cartilage and less empty lacunae resulting from chondrocyte death. However, PI3K $\gamma$ -defect does not alter the recruitment of inflammatory cells, but significantly reduces cartilage damage through reduced expression of MMPs in fibroblasts and chondrocytes. In vitro analyses demonstrate that PI3K $\gamma$  deficiency decreases the TNF $\alpha$  induced expression of MMP-3 of synovial fibroblasts and the invasiveness of these cells through decreased phosphorylation of AKT and ERK. Using PI3K specific inhibitors, these data are confirmed in human synovial fibroblasts from RA patients that exhibit a disease-specific upregulation of PI3K $\gamma$ .

**Conclusion** PI3K $\gamma$  is an important regulator of fibroblast-induced cartilage destruction during chronic destructive arthritis. Our data indicate that in addition to mediating the recruitment of inflammatory cells, PI3K $\gamma$  is an important regulator of fibroblasts-mediated joint destruction in RA, and suggest that specific inhibitors of PI3K $\gamma$  will interfere with the activation of RAS and reduce cartilage destruction in RA.

### **<sup>99m</sup>Tc-Infliximab-Szintigraphie zur Beurteilung der spezifischen Gelenkentzündung bei rheumatoider Arthritis**

J. Hermann<sup>1</sup>, A. Dunzinger<sup>2</sup>, G. Schaffler<sup>3</sup>, H. Kvaternik<sup>4</sup>, R. Lipp<sup>2</sup>, W. Graninger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; <sup>2</sup>Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; <sup>3</sup>Zentralröntgeninstitut, Medizinische Universität Graz; <sup>4</sup>Department für Gesundheitsphysik, Austrian Research Centers, Seibersdorf

**Einleitung** Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) ist ein zentraler Mediator der Entzündung bei rheumatoider Arthritis (RA) und die Expression von TNF im entzündeten Gelenk kann szintigraphisch durch radioaktiv markierte Antikörper nachgewiesen werden. Wir haben diese Methode deshalb zur Beurteilung der spezifischen Gelenkentzündung bei RA getestet.

**Methoden** Wir verabreichten 11 TNF-Blocker naiven RA-Patienten mit aktiver Erkrankung und einem Disease Activity Score (DAS) 28 von mindestens 5,1 sowie 2 Patienten mit schmerzhafter Arthrose nach schriftlicher Einwilligung der Patienten eine mittlere Dosis von 618 (439–847) MBq <sup>99m</sup>Tc-markiertem Infliximab intravenös über einen Zeitraum von 15 Minuten. Vor der Infusion wurden alle Patienten klinisch untersucht und es wurde Blut zur Bestimmung der Entzündungsparameter abgenommen. Zudem wurden bei allen Patienten die peripheren Gelenke sonographisch untersucht. Innerhalb von 24 Stunden wurde zudem die klinisch stärker betroffene Hand von 8 RA-Patienten MR-tomographisch evaluiert und die Aufnahmen von 2 unabhängigen Radiologen ausgewertet.

**Resultate** Eine spezifische Tracer-Aufnahme war bei 10 von 11 RA-Patienten (91 %), aber nicht bei den 2 untersuchten Patienten mit Arthrose nachweisbar. Die mittlere „lesion to background ratio“ war in den betroffenen Gelenken schon nach 10 Minuten signifikant höher als in den nicht betroffenen Gelenken (2,1  $\pm$  0,7 vs. 1,3  $\pm$  0,5; p < 0,001) und blieb auch nach 3 Stunden (2,5  $\pm$  0,5 vs. 1,4  $\pm$  0,3; p < 0,001) und nach 24 Stunden (2,3  $\pm$  0,5 vs. 1,5  $\pm$  0,2; p < 0,001) signifikant erhöht. Eine signifikante Tracer-Aufnahme fand sich in 43 % der klinisch geschwollenen Gelenke und die Zahl der Gelenke mit signifikanter <sup>99m</sup>Tc-Infliximab-Aufnahme korrelierte signifikant mit der Zahl an geschwollenen Gelenken (r = 0,70; p < 0,05), mit der Zahl an Gelenken mit sonographischen Zeichen einer Synovitis (r = 0,67; p < 0,05) und stark mit der Höhe des C-reaktiven Proteins (r = 0,93; p < 0,001; Cronbachs 0,79). Eine spezifische <sup>99m</sup>Tc-Infliximab-Aufnahme fand sich auch in 39 % der Fingergelenke mit MR-tomographischen Hinweisen auf eine Arthritis. Nebenwirkungen waren sowohl während als auch nach der Verabreichung des Tracers nicht aufgetreten.

**Schlussfolgerungen** Die <sup>99m</sup>Tc-Infliximab-Szintigraphie ist bei RA-Patienten eine sichere Methode zum Nachweis der TNF $\alpha$ -assoziierten Synovitis in großen und in kleinen Gelenken und könnte Patienten identifizieren, die auf eine Therapie mit TNF-Blocker ansprechen.

### **Alpha-fodrin antibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome**

J. Hermann<sup>1</sup>, C. Jost<sup>1</sup>, W. Graninger<sup>1,2</sup>, U. Demel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine; <sup>2</sup>Clinical Immunology, Medical University Graz

**Introduction** The relevance of  $\alpha$ -fodrin antibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome (SS) has not yet been defined. As the application of different diagnostic criteria to diagnose SS may have contributed to these unequal results [1] we tested only patients with primary SS (pSS) and a positive salivary gland biopsy with a focus score of 3 or higher for the presence of  $\alpha$ -fodrin antibodies.

**Methods** 31 consecutive patients with pSS (pSS) (30 female, 1 male; mean  $\pm$  SD age 52  $\pm$  12 years) and 22 patients with osteoarthritis (OA) (20 female, 2 male; mean  $\pm$  SD age 65  $\pm$  11 years) who attended our outpatient clinic were included in the study. All patients with pSS underwent a thorough clinical examination and diagnostic work-up including Schirmer's test, salivary gland scintigraphy and lip biopsy. In addition, blood was drawn to test for IgG- and IgA- $\alpha$ -fodrin antibodies using an immunoassay (AESKU.Diagnostics GmbH, Wendelsheim, Germany) and for the detection of antinuclear antibodies (ANA), Ro and La antibodies using commercially available assays. According to the manufacturers' recommendation test results of more than 15 IU/ml were considered positive. Patients with signs of secondary SS were excluded in the analysis. Patients with OA were diagnosed on clinical and radiological grounds after a comprehensive medical history, clinical examination and laboratory tests revealed no signs or symptoms of any inflammatory or autoimmune disease.

**Results** IgG- $\alpha$ -fodrin antibodies were detectable in 4 of 31 patients with pSS and in 2 of 22 OA patients (p > 0.05) (sensitivity 13 %; specificity 91 %). In contrast, IgA- $\alpha$ -fodrin antibodies were found more frequently in 7 of 31 patients with pSS and in 4 of 22 OA patients (p > 0.05) (sensitivity 23 %; specificity 82 %). When results of IgG and IgA antibody tests were pooled together,  $\alpha$ -fodrin antibodies could be detected equally frequently in 32 % of patients with pSS and 27 % of OA patients (sensitivity 32 %; specificity 73 %). Interestingly, all of the patients with positive test results were either positive for IgG or IgA antibodies. None of the patients investigated tested positive for both antibodies. ANA, Ro- and La antibodies were detectable in 49 %, 77 %, and 55 % of patients with pSS, whereas only in one OA patient ANA were detectable at low titres.

**Conclusion** Although the number of patients investigated was low results of our study do not support  $\alpha$ -fodrin antibodies as a diagnostic tool in pSS.

*Acknowledgement: We would like to thank our technician Irene Holzer for her technical support.*

### New onset psoriasis in a patient receiving abatacept for rheumatoid arthritis

*C. Jost, J. Hermann, C. Laila El-Shabrawi\*, W. Graninger  
Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; \*Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz*

**Background** Abatacept has been recently introduced for the treatment of RA after failure of TNF-blocking therapy and considered a treatment option in psoriasis. Here we present a case of a patient with longstanding rheumatoid factor positive RA who developed new onset psoriasis after 4 infusions of abatacept. To our knowledge this is the first description of psoriasis associated with the administration of abatacept.

**Case** A 51 year old female with rheumatoid factor positive RA was started on abatacept due to insufficient response to all previous therapies including TNF- $\alpha$ -blockers and rituximab. After four courses of abatacept she developed a few scattered erythematous plaques on her lower legs. After an additional dose of abatacept more wide spread eruptions with psoriasiform skin lesions occurred. Histological findings from a skin biopsy were consistent with psoriasis. Therefore abatacept was discontinued, the skin lesions improved substantially under topical treatment with steroids and calcipotriol. Two months later the skin lesions had entirely disappeared.

After the termination of abatacept her RA exacerbated. Due to the lack of other treatment options and after having obtained informed consent abatacept was re-established in our patient.

Three weeks later psoriasiform skin lesions reoccurred, the patient required the cessation of this drug and the skin cleared entirely within six weeks.

**Discussion** Current paradigm indicates a primarily T-lymphocyte-based immunopathogenesis of psoriasis. Hence, the new onset of psoriasis in a patient receiving a T-lymphocyte costimulation modulator is an unexpected event. Readministration of abatacept resulted in reoccurrence of the skin manifestations suggesting a causal connection between the drug exposure and the development of psoriasis. Alternative explanations for the development of psoriasiform skin lesions under abatacept therapy, such as an allergic reaction, underlying psoriatic arthritis or TNF-blocker induced psoriasis were ruled out. Recently, considerable effort was undertaken to elucidate a possible role for blocking costimulatory signals between the antigen presenting cells and the T-cell in the treatment of psoriasis. Blockade of T-lymphocyte costimulation with abatacept (CTLA4Ig) was found to reverse the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells and endothelial cells, therefore suggesting a potential therapeutic use for this novel immunomodulatory approach in T-cell mediated diseases such as psoriasis. A phase I study investigating the effect of CTLA4-Ig in patients with psoriasis showed some clinical improvement. In the light of our findings, psoriasis may be a previously unknown paradoxical adverse effect of abatacept and abatacept may not be a suitable treatment modality for psoriasis.

### IFN $\gamma$ promotes fibroblast-like synoviocyte motility

*T. Karonitsch, K. von Dalwigk, I. Radda, B. Niederreiter, R. Byrne, G. Steiner, J. S. Smolen, H. P. Kiener  
Division of Rheumatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna*

IFN $\gamma$  is a pleiotropic cytokine that is expressed in the inflamed synovium of patients with rheumatoid arthritis (RA). IFN $\gamma$  is best known for its role in orchestrating immune reactions such as antigen presentation as well as differentiation of lymphocytes. Here we demonstrate that IFN $\gamma$  promotes fibroblast-like synoviocyte (FLS) motility through a signaling cascade that involves activation of focal adhesion kinase (FAK).

In rheumatoid synovitis, increased FLS motility may contribute to mesenchymal tissue reorganization (e. g. lining layer hyperplasia, pannus formation). To investigate a role for IFN $\gamma$  in facilitating FLS cellular reorganization in arthritis, we performed migration assays

using modified Boyden chambers. Strikingly, IFN $\gamma$  stimulated FLS demonstrated a two-fold increased migratory activity when compared to unstimulated FLS. The IFN $\gamma$  induced migratory activity was similar to that of platelet derived growth factor (PDGF). Using immunofluorescence and confocal microscopy, we further analyzed the FLS cellular response to IFN $\gamma$ . Cell spreading assays revealed prominent membrane protrusions and multiple peripheral focal adhesions connected to longitudinal actin fibers after 15 minutes in culture for FLS that were exposed to IFN $\gamma$ . By contrast, unstimulated FLS rarely formed membrane protrusions and few focal contacts were enmeshed in cortical actin. Thus, IFN $\gamma$  stimulation had a profound impact on FLS actin cytoskeletal reorganization and focal adhesion development. Since actin reorganization, cell-to-matrix adhesion, and cell motility are controlled by FAK, we hypothesized that IFN $\gamma$  modulates FAK activity. Indeed, western blot analysis using a monoclonal antibody to Tyr397-phosphorylated FAK revealed that IFN $\gamma$  stimulation results in FAK activation in FLS. FAK phosphorylation at Tyr397 increased within 5 minutes and peaked 15 minutes after the addition of IFN $\gamma$  to the culture medium. As a specificity control, tumor necrosis factor (TNF) stimulation had no effect on FAK phosphorylation. Together, these data implicate IFN $\gamma$  in the regulation of actin reorganization and cell-to-matrix adhesion of FLS that is critical for their migratory activity.

These studies suggest a role for IFN $\gamma$  in the mesenchymal tissue response to inflammation and may provide insight into FLS behavior and function in arthritis, especially rheumatoid arthritis.

### Quantitative Messung von Anti-CCP-Antikörpern im Krankheitsverlauf von Patienten mit chronischer Polyarthrit (CP)

*W. Klotz, C. Bachleitner, A. Österbauer, M. Herold  
Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck*

**Einleitung** Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) haben einen hohen Stellenwert [1] bei der Diagnose der cP (auch rheumatoide Arthritis, RA). Mit einer Spezifität von annähernd 99 % und einer Sensitivität von etwa 70 % sind sie der verlässlichste laborchemische Parameter zur Diagnose, die Aussagekraft des Antikörper-Titers im Krankheitsverlauf wird aber kontroversiell diskutiert [2–4]. Eine retrospektive Auswertung der Krankenkarteien aller Patienten, die bisher in unserem Labor mehrfach auf Anti-CCP-Antikörper getestet wurden, soll zur Klärung beitragen, ob eine wiederholte Bestimmung von ACPA sinnvoll ist.

**Methoden** 16.947 Seren wurden im Zeitraum vom 14.3.2002 bis 26.8.2008 mittels zweier kommerziell erhältlicher EIA (QUANTA Lite TM anti-CCP IgG ELISA, Fa. INOVA, San Diego, CA; ELIA anti-CCP, Fa. Phadia, Freiburg, BRD) auf Anti-CCP-2-Antikörper untersucht. In 1431 Proben (8,4 %) ließen sich Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) nachweisen. Ausgeschlossen wurden Proben von Patienten, welche in diesem Zeitraum nur einmal gemessen wurden oder bei denen zwischen 2 Messungen die Methode gewechselt wurde. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, bei denen keine Diagnose gestellt wurde oder keine Messwerte vorhanden waren, welche Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität erlauben würden (DAS28, C-reaktives Protein). Zur Auswertung gelangten 203 Patienten, bei denen klinisch die Diagnose einer chronischen Polyarthrit gestellt oder im Arztbrief der dringende Verdacht auf diese Erkrankung geäußert wurde und bei denen mindestens 2 Messwerte im Abstand von 6 Monaten oder mehr vorhanden waren. Die Probenpaare wurden in Gruppen zu je 3 Monaten zusammengefasst und die Änderungen der Anti-CCP-Werte im Vergleich zum ersten Messwert berechnet.

### Resultate

1. Ein Vergleich der Anti-CCP-Werte gegenüber DAS28 und CRP aller Patienten zum ersten Zeitpunkt zeigt keine Korrelation ( $r = 0,02$  und  $< 0,01$ ).
2. Um die gemessenen Anti-CCP-Konzentrationen mit dem klinischen Verlauf der Patienten zu vergleichen, wurden die Probenpaare in drei Gruppen (deutliche Besserung, keine eindeutige Änderung, deutliche Verschlechterung) eingeteilt:

- a) Wurde als Maß für die Krankheitsaktivität der DAS28 herangezogen und als Grenze für eine eindeutige klinische Besserung eine Verringerung dieses Wertes um mindestens 1,0 festgelegt, so fand sich bei den Probenpaaren im Abstand von 6, 9 und 12 Monaten keine statistisch signifikante Änderung des Anti-CCP-Titers ( $p = 0,306/0,306/0,062$ ). Bei den Zeitintervallen 15, 18, 21, 24 und > 24 Monate waren zu wenige Probenpaare vorhanden, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Die Beurteilung der wenigen Datenpaare zeigt keine wesentliche Änderung der Anti-CCP-Konzentrationen.
- b) Wurde als Maß für die Krankheitsaktivität der CRP herangezogen und als Grenze für eine eindeutige klinische Verbesserung oder Verschlechterung eine Änderung des CRP-Wertes um 0,5 mg/dl festgelegt, so fand sich bei den Probenpaaren im Abstand von 6, 9, 12, 15, 21 und > 24 Monaten keine statistisch signifikante Änderung des Anti-CCP-Wertes ( $p$ -Werte von 0,070 bis 0,458) bei sinkenden CRP-Werten, bei den Intervallen 18 und 24 Monate konnten signifikante Unterschiede in den Anti-CCP-Werten gefunden werden ( $p = 0,014$  und  $0,034$ ). Bei steigenden CRP-Werten wurde bei den Probenpaaren im Abstand von 6, 9, 18, 24 und > 24 Monaten ebenfalls keine statistisch signifikante Änderung des Anti-CCP-Wertes ( $p$ -Werte von 0,072 bis 0,376) gefunden, bei den Probenpaaren im Abstand von 12 Monaten war der Unterschied zwischen den Anti-CCP-Werten signifikant ( $p = 0,014$ ). Beim Zeitintervall 21 Monate waren für eine statistische Berechnung zu wenige Probenpaare vorhanden.
- Bei Patienten, bei denen sich der CRP-Wert zwischen den Abnahmen um weniger als 0,5 mg/dl änderte, fanden wir bei den Zeitintervallen 12 und 15 Monate eine signifikante Änderung des Anti-CCP-Titers ( $p = 0,014$  und  $0,020$ ), zu den anderen Zeitintervallen (6, 9, 18, 24 und > 24 Monate) waren keine signifikante Titeränderungen zu beobachten ( $p$ -Werte von 0,056 bis 0,458).
- c) Wurden nur Patienten zur Auswertung herangezogen, welche sich zum zweiten Abnahmezeitpunkt in Remission befanden ( $DAS28 \leq 2,6$  bzw.  $CRP \leq 0,5$  mg/dl), so fanden sich bei den Probenpaaren mit niedrigem DAS28 zum zweiten Zeitpunkt bei den Intervallen 9, 12 und 18 Monate ebenfalls keine statistisch signifikanten Änderungen des Anti-CCP-Wertes ( $p$ -Werte von 0,301 bis 0,399) sowie bei den Probenpaaren mit niedrigem CRP zum zweiten Zeitpunkt bei den Intervallen 6, 9, 12, 15, 18, 21 und > 24 Monate keine signifikanten Änderungen des Anti-CCP-Wertes ( $p$ -Werte von 0,074 bis 0,421), nur beim Abstand von 24 Monaten unterschieden sich die Anti-CCP-Werte ( $p = 0,0429$ ).

**Schlussfolgerung** Die Auswertung unserer Daten bestätigt die vorherrschende Meinung, dass der Titer der Anti-CCP-Antikörper in keinem direkten Zusammenhang mit der klinischen Aktivität der chronischen Polyarthritiden steht. Die Messung von ACPA, derzeit am Markt erhältlich Anti-CCP- und Anti-MCV-Antikörper, ist ein wichtiges Hilfsmittel zur raschen Diagnosefindung, eine wiederholte Messung bringt aber keinen weiterführenden Nutzen in der Patientenbetreuung und lässt keinen brauchbaren Rückschluss auf die Aktivität der Grunderkrankung zu.

**Literatur:**

1. Herold M, Boeser V, Russe E, Klotz W. Anti-CCP: history and its usefulness. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 131–5.
2. DeJaco C, Duftner C, Klotz W, Schirmer M, Herold M. Antibodies against mutated citrullinated vimentin fail to predict anti-TNF-a response in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*; in press.
3. De Rycke L, Verhelst X, Kruijthof E, Van den Bosch F, Hoffman IE, Veys EM, De Keyser F. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 299–302.
4. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Cinquini M, Magrini L, Tincani A, Valesini G. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1218–21.

**Stationäre Rehabilitation verbessert Chemokinprofil bei Patienten mit RA**

*W. Kullich, N. Fagerer*

*Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation und Ludwig-Boltzmann-Institut für Rehabilitation Interner Erkrankungen, Saalfelden*

**Einleitung** Chemokine spielen bei der rheumatoiden Arthritis (RA) eine große Rolle, da sie die Migration verschiedenster Entzündungszellen beeinflussen und bei der Entwicklung, Erhaltung und Funktion des Immunsystems beteiligt sind.

Ein großes Interesse gilt der Frage, ob ein mehrwöchiger stationärer Rehabilitationsaufenthalt bei Patienten mit RA infolge der Optimierung der therapeutischen Maßnahmen einen Einfluss auf die überaktivierten Immunprozesse und somit auch auf Chemokine der verschiedenen Gruppen (CC, CXC, CX3C-Chemokine) ausüben kann.

**Methoden** 82 Patienten mit rheumatoider Arthritis (gesichert nach ACR-Kriterien) im mittleren Alter von  $57 \pm 11$  Jahren (24,4 % Männer; 75,6 % Frauen) wurden im Rahmen eines 3-wöchigen stationären Rehabilitationsaufenthaltes neben den Entzündungsparametern CRP und BSG bezüglich ihrer Chemokinexpression (CX3CL1/Fraktalkin, CCL2/MCP-1, CXCL12/SDF-1 $\alpha$ , CXCL13/BCA-1) im Serum/Plasma enzymimmunologisch untersucht. Die Nüchternblutabnahme erfolgte a) bei Aufnahme in das Rehabverfahren (= Tag 0) und b) bei Entlassung nach der 3-wöchigen Rehabilitation. 97,6 % der Patienten standen bei der Aufnahme in die stationäre Rehabilitation bereits unter laufender Therapie mit folgenden Basistherapeutika: 19,5 % Leflunomid, 46,4 % Methotrexat (MTX), 11,0 % Biologika, 13,4 % Kombination zweier konventioneller Basistherapeutika (überwiegend MTX mit Leflunomid), 7,3 % andere Basistherapeutika. Die Patienten absolvierten während des Aufenthaltes ein individuelles multidisziplinäres Rehabilitationsprogramm (Heilgymnastik, Physiotherapieprogramm, Balneotherapie, Ergotherapie, Ernährungsumstellung, psychologische Betreuung, Optimierung der medikamentösen Behandlung etc.).

**Resultate** Im Rahmen der Rehabilitation reduzierten sich die Chemokine CX3CL1 ( $p < 0,00001$ ), CXCL13 ( $p < 0,01$ ), CCL2 ( $p < 0,05$ ) mit Ausnahme von CXCL12 signifikant. Es fiel auf, dass bei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus MTX und Leflunomid sowohl bei CXCL13 ( $p < 0,01$ ) als auch bei löslichem CX3CL1 ( $p < 0,02$ ) und CXCL12 ( $p < 0,05$ ) eine signifikante Verminderung zu beobachten war. Die deutlichste Verringerung konnte bezüglich CX3CL1 bei den MTX-Patienten beobachtet werden ( $p < 0,001$ ). Auch die Patienten mit Biologika (TNF- $\alpha$ -Blocker) zeigten verminderte Effekte auf CXCL13 ( $p < 0,05$ ), womit auf die Reduktion der B-Zell-Aktivierung geschlossen werden kann.

**Schlussfolgerung** Die Ergebnisse zeigen, dass die bei RA erhöhten Chemokine unter einer bestehenden Basistherapie während eines mehrwöchigen stationären Rehabilitationsaufenthaltes mit multidisziplinären Therapiemaßnahmen positiv beeinflusst werden können, womit ein günstiger Effekt auf das Immunsystem auf Basis der Chemokin-gesteuerten Entzündungsprozesse gezeigt werden konnte.

**Inverse Korrelation des Hormons Relaxin mit B-Zell-aktivierendem Faktor bei RA**

*W. Kullich, N. Fagerer, M. Arnold\**

*Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation und Ludwig-Boltzmann-Institut für Rehabilitation Interner Erkrankungen, Saalfelden; \*SKA für rheumatische Erkrankungen der PVA, Saalfelden*

**Einleitung** Bei rheumatoider Arthritis (RA) ist eine Verbindung des endokrinen Systems mit dem Immunsystem bekannt. Die Entzündungsprogression der RA ist während der Schwangerschaft reduziert oder gestoppt. Für das Peptid Relaxin sind neben seiner Wirkung im Reproduktionstrakt und Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse multifunktionale Eigenschaften auf Entzündung, Immunmodulation, Fibroproliferation etc. beschrieben. So verringert Relaxin auch TNF- $\alpha$  im Tierversuch [Santora et al. 2007]. Der B-Zell-aktivierende Faktor (BAFF, BLYS), ein Mitglied der TNF-Zytokin-



familie, erhöht bei RA die Entzündungsprozesse über B-Zell-Aktivierung und T-Zell-Stimulation und geht mit den überaktivierten Immunmechanismen einher.

**Methoden** 106 Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis (ACR-Kriterien) im mittleren Alter von 55 Jahren (23,6 % Männer; 76,4 % Frauen) wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 40,6 % bestand eine akute Exazerbation der RA. Neben der routinemäßigen Bestimmung der Entzündungsparameter CRP und BSG sowie der antinukleären Antikörper (ANA) wurden mit enzymimmunologischen Methoden Relaxin und BAFF im Serum gemessen, die Bestimmung der Serumspiegel von Prolaktin erfolgte mittels Radioimmunoassay.

**Resultate** Patienten mit RA hatten hohe Werte von Relaxin und BAFF im Serum mit 774,10 pg/ml bzw. 52,5 ng/ml im Mittel. Interessanterweise zeigten Patienten mit sehr hohen Relaxinspiegeln die niedrigsten ANA-Titer < 1:80. Auffallend war eine signifikante negative Korrelation zwischen Relaxin und BAFF ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ). Verständlicherweise korrelierte BAFF positiv mit den ANA-Titern, im Einklang mit Daten von PERS et al. 2005, welche eine Assoziation von hoher BAFF-Spiegel mit der Anwesenheit von Autoantikörpern bei RA beschrieben.

**Schlussfolgerung** Diese ersten Ergebnisse dokumentieren einen möglichen Einfluss des Hormons Relaxin auf die B-Zell-Aktivierung und könnten auf eine Funktion bei den veränderten Immunmechanismen während der Schwangerschaft von RA-Patienten deuten. Eine Untersuchung von B-Zell-Aktivierung und Relaxin bei RA in der Schwangerschaft sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

### Age related diseases and combined antihypertensive and antidiuretic medications as major risk factors for falls in an Austrian department of internal medicine

E. Lindner, C. Duftner, M. Tschinderle, C. Dejaco, M. Wassermann, M. Schirmer

Department of Internal Medicine, General Hospital of the Elisabethinen, Klagenfurt

**Introduction** In geriatrics falls are a major concern as half of the elderly over 65 years experience a fall every year. Several management strategies have been considered for fall prevention, including fall risk assessment. However, clinical tests as those by Tinetti or Huhn focus on functionality but scarcely take medical diagnoses into consideration.

**Objective** The objective of this retrospective analysis was to investigate associations between medical diagnoses, drugs and falls in an Austrian department of internal medicine.

**Methods** This study was based on fall protocols which were recorded in the period from May 2006 until March 2008. Medical information about the patients was collected by a computer assisted chart review. SPSS 11.0 (SPSS Inc) was used for statistical analyses. 195 patients were included in final analysis.

**Results** 1.7 % of all inpatients in the observation period had a fall event and these were 79.3 ( $\pm 10.3$ ) years of age and 63.1 % were female. The average age of all inpatients of the given period was 63.7 ( $\pm 16.7$ ) and 69.4 % were female.

Depression (odds ratio [OR]: 2.28; 95 % confidence interval [95 % CI]: 1.21, 4.3), dementia (OR: 2.51, 95 % CI: 1.46, 4.31) and cardiac insufficiency (OR: 2.24, 95 % CI: 1.38, 3.62) were independently associated with falls. Intake of more than one diuretic drug (OR: 2.03, 95 % CI: 1.22, 3.37), more than three antihypertensive drugs (OR: 1.67, 95 % CI: 1.08, 2.58), digitalis (OR: 2.35, 95 % CI: 1.08, 5.11) and antidepressives (OR: 1.74, 95 % CI: 1.09, 2.76) has been additionally determined as risk factors for falls.

**Conclusion** Age related diseases and use of multiple antihypertensive and antidiuretic medications are major risk factors for falls. We propose to add depression, dementia and cardiac insufficiency into consideration for fall risk assessment in the elderly.

### Limited efficacy of glucocorticoids in very early arthritis – results of the Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multi-center, randomized, double blind, placebo controlled clinical trial

K. P. Machold<sup>1</sup>, R. Landewe<sup>2</sup>, J. S. Smolen<sup>1</sup>, T. J. W. Huizinga<sup>3</sup> and the SAVE study group

<sup>1</sup>Medical University of Vienna; <sup>2</sup>Maastricht University, Netherlands; <sup>3</sup>Leiden University, Netherlands

**Introduction and methods** In very early arthritis (VEA), initial assessments frequently do not allow immediate classification/diagnosis or prediction whether the disease will develop into potentially disabling or destructive arthritis. Glucocorticoids (GC) are used often as an initial therapy and have been suggested to delay or avert the development of RA or the need to start DMARD therapy. The effect of GC on VEA patients (symptom duration of < 16 weeks) was tested in this trial. Patients were treated with a single i. m. injection of 120 mg methylprednisolone (MP) or placebo (PL) and followed for 52 weeks with visits after 2, 12 and 52 weeks.

The primary endpoint was drug free clinical remission, defined as (i) swollen joint count (SJC) = 0, (ii) tender joint count (TJC)  $\leq 2$ , and (iii) 2 out of the following: normal CRP, patient global assessment of disease activity < 1 cm (10 cm visual analogue scale [VAS]), pain < 1 cm (10 cm VAS), all present at weeks 12 and 52.

**Results** 389 patients were recruited. Due to protocol violations in 6, data from 383 individuals were analysed; 198 patients received MP, 185 PL. 13.3 % of the 383 patients achieved a remission per protocol. 24 (12.1 %) of the MP-treated, and 26 (14.1 %) of the P-treated patients,  $p = 0.65$  by Fisher's exact test. Thus, the primary outcome was not influenced by GC treatment.

In analysis of secondary outcomes, a difference between the groups was apparent only at week 2: TJC, pain and global assessment VAS, duration of morning stiffness, and DAS28 were significantly better in the MP- compared to the PL-group. Acute phase reactants and SJC showed no difference. The differences disappeared over the ensuing study period.

DMARDs were started in 162 patients. Significantly more polyarthritis patients than oligoarthritis patients received DMARDs (OR 2.91, 95 % CI: 1.79 to 4.72;  $p < 0.0001$ ). 50.3 % MP- and 56.7 % PL patients had to be started on DMARD treatment ( $p = 0.3004$ ). Likewise, proportions of patients classified as RA were similar in the MP- and PL groups (45.1 % vs 50.7 %,  $p = 0.3586$ ).

**Conclusions** Remission is a rare event in the first year of VEA, occurs in less than 15 % of the patients and is not enhanced by GC therapy. 120 mg MP i. m. as initial treatment led to some symptomatic relief only for a brief period. Neither the frequency of diagnosis of RA nor the necessity to start DMARDs was influenced by GC treatment.

### The RADAI-5 in daily use – proposal for disease activity categories

H. T. H. Maj<sup>1</sup>, P. M. Haind<sup>1</sup>, I. Andel<sup>1</sup>, B. A. Leeb<sup>2</sup>, B. Rintelen<sup>1</sup>, B. F. Leeb<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie, Stockerau; <sup>2</sup>Rheumatologische Ordination, Hollabrunn

**Background** Rheumatoid arthritis activity assessment in daily routine has to be easy and quick at high reliability.

**Objectives** To evaluate, whether the RADAI-5 questionnaire [1], a fully patient administered tool, meets the needs of daily routine care and to establish rheumatoid arthritis (RA) activity categories according to the RADAI-5.

**Methods** In 2007 171 RA patients (143 female, 38 male; 59 % RF positive; mean age 62.2 yrs [19–89]) were seen in the office. All patients were asked to complete the RADAI-5 questionnaire. In addition, the DAS28, and the CDAI were assessed and patients were also asked to rate their satisfaction (PATSAT) with disease status from 1 (excellent) to 5 (unsatisfactory).

Statistical evaluation was carried out by calculating means and quartiles as well as by applying kappa statistics and the Spearman rank correlation.

**Results** 466 assessments could be evaluated finally (2.7/pat on average). Patients reported no difficulties in completing the questionnaire. DAS28-, CDAI-, and RADAI-5 values were highly significantly correlated ( $p < 0.001$ ). Kappa statistics revealed fair relationship between the DAS28, the CDAI and the RADAI-5 respectively (kappa 0.300; 0.229) as well as between the three assessment tools and PATSAT (kappa 0.245 to 0.078). Taking DAS28-, and CDAI levels as well as PATSAT as reference values the following thresholds according to the RADAI-5 for RA activity categories could be elaborated by calculating means and the respective third quartile: 0–1.4 for a remission like state, 1.41–2.75 for low disease activity, 2.76–4.85 for moderate disease activity, and  $> 4.86$  for high disease activity.

**Conclusion** The RADAI-5 proved to be a reliable, time sparing and fully patient administered tool for daily routine monitoring of RA patients. Based on established instruments and patient's satisfaction with disease status preliminary disease activity category thresholds could be elaborated.

**Reference:**

1. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol* 2008; 35: 1294–9.

**Anwendung von Krallendorn® bei chronischer Polyarthrit in der klinischen Praxis – eine österreichweite Anwendungsbeobachtung**

*E. Mur (stellvertretend für die Gruppe der teilnehmenden Ärzte) Physikalische Medizin und Rheumaambulanz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck*

**Einleitung** Das Präparat Krallendorn® stellt eine in Österreich zur adjuvanten Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassene Arzneispezialität aus der Wurzel des pentazyklischen Chemotyps der *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., eines im tropischen Südamerika vorkommenden Klimmstrauches aus der Familie der Rubiaceen, dar. Mit der vorliegenden österreichweit angelegten Untersuchung wurde die Wirkung und Sicherheit des Präparats in der klinischen Praxis der Behandlung von Patienten mit chronischer Polyarthrit erfasst.

**Methoden** Im Rahmen einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung wurde der Krankheitsverlauf von 112 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in Ergänzung zu ihrer bestehenden antirheumatischen Medikation mit Krallendorn®-Kapseln behandelt wurden, über einen Zeitraum von 6 Monaten mittels 28-Gelenkstatus, VAS-Skalen für u. a. Krankheitsaktivität und Schmerz sowie Dauer der Morgensteifigkeit und Health Assessment Questionnaire (HAQ) dokumentiert. Darüber hinaus wurde auch die Häufigkeit viraler und bakterieller Infektionen sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender Nebenwirkungen erfasst.

**Resultate** Durch die Behandlung kam es beim Vergleich der Ausgangswerte mit jenen nach 6 Monaten unter Krallendorn® zu einer deutlichen Reduktion der Zahl der schmerzhaften (von 11,2 auf 6,4) und der geschwollenen Gelenke (von 8,1 auf 4,5). Die Dauer der Morgensteifigkeit nahm von 60,3 auf 39,7 Minuten ab. Des Weiteren wurde eine Reduktion der mittels VAS erfassten Schmerzen von 56,4 auf 31,6 beobachtet. Der DAS28 verbesserte sich von 5,3 auf 4,0. Nach 6 Monaten Beobachtungszeitraum erreichten 47,0 % der auswertbaren Patienten ein ACR20-, 19,3 % ein ACR50- und 9,6 % ein ACR70-Ansprechen. Während des Studienverlaufs kam es im Vergleich zu den 6 Monaten vor Beginn der Therapie mit Krallendorn® zu einer signifikanten Abnahme der Zahl der bei den Patienten auftretenden Infekte. Im Verlauf der Untersuchung wurden keine schweren unerwünschten Effekte der Behandlung beobachtet.

**Schlussfolgerung** In Ergänzung zu einer antirheumatischen Standardmedikation konnte durch eine ergänzende Gabe von Krallendorn® bei Patienten mit chronischer Polyarthrit eine klinisch relevante Besserung der Symptome der Grunderkrankung erreicht werden. Die Anwendung von Krallendorn® stellt somit eine gut verträgliche Ergänzung der medikamentösen Therapie bei chronischer Polyarthrit dar.

**Premature immunosenescence in children with juvenile idiopathic arthritis**

*M. Prelog<sup>1</sup>, N. Schwarzenbrunner<sup>1</sup>, M. Sailer-Höck<sup>1</sup>, H. Kern<sup>1</sup>, M. J. Ausserlechner<sup>1</sup>, C. Koppelstätter<sup>2</sup>, A. Brunner<sup>3</sup>, A. M. Strasak<sup>4</sup>, L. B. Zimmerhackl<sup>1</sup>, J. Brunner<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Pediatrics; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine; <sup>3</sup>Department of Pathology; <sup>4</sup>Department of Medical Statistics, Informatics and Health Economy, Medical University of Innsbruck

**Introduction** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an autoimmune disease of the young with unknown etiology and pathogenesis. Premature aging, associated thymic involution and compensatory auto-proliferation could play an important role in the pathogenesis of autoimmune diseases.

**Methods** To evaluate whether patients with JIA demonstrate premature immunosenescence indicators of aging were measured: 1. the percentages and total counts of peripheral blood naive T cells; 2. the frequency of T cell receptor excision circles (TREC) in naive T cells; 3. telomeric erosion and Ki67 expression to analyze replicative history and proliferation.

**Results** JIA patients showed an accelerated loss of CD4+ CD45RA+ CD62L+ naive T cells with advancing age and a compensatory increase of CD4+CD45RO+ memory T cells. Young JIA patients (age < 120 months) demonstrated significantly decreased TREC numbers in CD4+CD45RA+ naive T cells compared to age-matched healthy donors (HD) ( $p = 0.002$ ). Correlation of TREC numbers with age was present only in HD ( $p = 0.0001$ ). Telomeric erosion in CD4+CD45RA+ naive T cells was increased in JIA patients ( $p = 0.01$ ). Percentages of Ki67-expressing CD4+CD45RA+ naive T cells were increased in JIA patients ( $p = 0.001$ ) and correlated with disease duration ( $p = 0.003$ ), which was also an independent factor for telomeric erosion ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion** Our findings suggest that the age-inappropriate T cell senescence and the disturbed T cell homeostasis may contribute to the development of JIA. Alterations of the naive T cell subset or age-inappropriate thymus function may cause a dysfunction in reconstituting the naive T cell compartment in JIA patients, which may be important for administration of new therapeutic drugs or for the response to vaccinations/infections with new pathogens.

**Zufriedenheit und Perspektive von Patient/innen mit rheumatoider Arthritis in Österreich**

*R. Puchner, D. Loisl\**  
*Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Wels; \*Österreichische Rheumaliga*

**Einleitung** Die Lebensqualität von Patient/innen mit rheumatoider Arthritis wurde in Hinblick auf Probleme im Beruf, im privaten Leben und in Bezug auf Akzeptanz und Verträglichkeit von Arzneimitteln untersucht.

Das Ziel der Studie war, betreuende Ärzt/innen besser über Wünsche, Sorgen und Konflikte von Patient/innen im Alltag zu informieren und das gegenseitige Verständnis zu fördern. Die Ergebnisse informieren über den Zustand der Versorgung und die Zufriedenheit von Patient/innen mit rheumatoider Arthritis in Österreich.

**Methodik** Ein anonymisierter 4-seitiger Fragebogen wurde im August 2007 an alle Mitglieder der Österreichischen Rheumaliga und an Patient/innen einer rheumatologischen Schwerpunktpraxis mit überregionalem Einzugsgebiet ausgegeben. Von 582 Fragebögen wurden 269 zurückgesandt und ausgewertet. Ausschließlich Patient/innen mit einer gesicherten rheumatoiden Arthritis wurden berücksichtigt. Der Rücklauf war mit 46,2 % zufrieden stellend.

**Resultate** 83 % der Patient/innen, die den Fragebogen beantwortet haben, waren Frauen, davon waren 70 % über 50 Jahre. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 10 Jahre. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung dauerte es im Durchschnitt 1,5 Jahre. Die Diagnose wurde in 36,5 % durch einen Rheumatologen, in 18 % durch einen Internisten und in 14,1 % durch einen Allgemeinmediziner gestellt.

Für 82 % der Patient/innen ist der/die betreuende Arzt/Ärztin leicht zu erreichen; 86 % benötigen eine Anfahrtszeit von *weniger als eine Stunde* zur betreuenden Stelle.

Zur Bewältigung ihrer Erkrankung (Therapieverabreichung, Arztbesuch, selbstständiges Turnen etc.) wenden die Patient/innen durchschnittlich 3 Stunden pro Woche auf.

90 % der Patienten nehmen ihre *Basistherapie regelmäßig*. 87 % der Patienten haben *kein Problem mit der Bewilligung und fühlen sich auch ausreichend über den Verschreibungsprozess informiert*.

60 % der Patient/innen wünschen sich *ausführlichere Informationen zu Erkrankung und Therapiemöglichkeiten*.

Als *größtes Problem* sehen die Patient/innen die *körperlichen Einschränkungen*, durch die sie sowohl im privaten Leben als auch im Beruf benachteiligt sind. Danach folgen *Nebenwirkungen von Therapien, finanzielle Einbußen und soziale Isolierung*.

**Schlussfolgerung** Die befragten österreichischen Patient/innen fühlen sich in überwiegender Mehrzahl gut versorgt und kompetent betreut. Durch ihre körperlichen Einschränkungen kommt es häufig zu finanziellen und sozialen Nachteilen.

Die Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe und eine fachgerechte Information und Betreuung sollten Zufriedenheit und Krankheitsbewältigung fördern und könnten den Krankheitsverlauf beeinflussen.

### T-cells of patients with systemic lupus erythematosus are fully functional when preactivated: evaluation of IL-2 and IL-15 responsiveness

E. Rath-Feierl, T. Karonitsch, M. Bonelli, A. Hinek, C. W. Steiner, K. Dalwigk, J. Smolen, M. Aringer

Abteilung für Rheumatologie, Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Objective** To analyze the mechanisms underlying the well-known defect in the in vitro proliferation of SLE lymphocytes upon stimulation with the gamma-chain interleukins (IL) 2, 7, and 15.

**Methods** Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were obtained from 63 SLE patients and 36 healthy individuals. Cells were stimulated with gamma chain interleukins ex vivo or after stimulation with anti-CD3 antibodies, and proliferation and viable cell counts were determined. Expression of the three chains of the IL-2 receptor was analyzed by fluorocytometry, as were intracellular Stat5 phosphorylation 30 minutes after cytokine exposure, as well as the upregulation of CD25 and intracellular Bcl2. Stat5 nuclear localization was investigated by confocal microscopy and lysates of lymphocytes were analyzed for Stat5 DNA binding by EMSA.

**Results** Reduced SLE lymphocyte proliferation concurred with reduced viable cell counts as compared to healthy lymphocytes. This difference disappeared when preactivated lymphocytes were compared. Detailed analysis of the cytokine signal transduction pathways involved excluded relevant differences between lymphocytes of SLE patients and those of healthy individuals: Expression of the IL-2 receptor chains, Stat5 phosphorylation, nuclear translocation and DNA binding as well as CD25 and Bcl2 upregulation were comparable.

**Conclusion** The well-established hyporesponsiveness of SLE lymphocytes to gamma chain cytokines is due to the preactivated state of the cells in vivo, which leads to increased apoptosis, while gamma-chain signal transduction pathways are intact.

### Transient but no sustained effects of intravenous omega-3 fatty acids as well as intravenous soy lipids in active rheumatoid arthritis. Results of the ORA-trial (Omegaven® in Rheumatoid Arthritis)

J. Sautner<sup>1</sup>, H. Bröll<sup>2</sup>, M. Herold<sup>3</sup>, B. Rintelen<sup>1</sup>, B. F. Leeb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie, Stockerau; <sup>2</sup>Rheumazentrum Wien Oberlaa; <sup>3</sup>Rheuma-Ambulanz, Medizinische Universität Innsbruck

**Objectives** To study whether intravenously applied omega-3 and omega-6 fatty acids – as an add-on to the unaltered DMARD-therapy – are able to initiate an at least moderate response (–0.6 according to

the EULAR response criteria) in active rheumatoid arthritis (RA). Soy lipid infusions served as comparative substance in the control group.

**Methods** In a multicenter RCT 38 patients (88 % female and 12 % male; mean age 65 years) were enrolled into the study. Both groups were well matched for age, disease duration, DAS28 and BMI. 21 patients received 2 mg/kg (0,1–0,2 g/kg) of Omegaven® and 17 control-patients were given 2 mg/kg of Lipovenös® once daily for a 7 day period (visit 1–visit 2), in total 4 cycles with 3 weeks intervals (V3–V4, V5–V6, V7–V8). If the DAS28 had not declined by –0.6 at V5, patients were treated with Omegaven® in an open way. After a final 3 week interval patients were assessed at V9. Statistical evaluation was carried out applying T-Tests and Mann-Whitney U test; in case of dichotomous variables Fisher's exact test, otherwise chi-square tests were used.

**Results** Although there was an initial trend to clinical improvement in the Omegaven® group at V5, no significant difference between the two groups could be detected, defined as a minimum DAS28 change of –0.6 at V5, V7 or V9 versus visit 1. The DDAS28 (V1 minus V9) amounted to 0.57 in the Omegaven® group and 1.12 in the Lipovenös® group. Neither DTJ nor DSJ nor CRP, BSR, HAQ, SF 36 or ACR criteria differed significantly. Study medication was generally well tolerated. In the Omegaven® group 1 SAE occurred (upper respiratory infection requiring hospitalization), in the placebo group 3 AEs occurred.

**Conclusion** Transient but no sustained improvement in disease activity was to be observed in both treatment groups, more pronounced in the Omegaven® group. However, the study hypothesis could not be proven in this comparative setting.

### Disease Activity Scores for rheumatoid arthritis (RA) in a non RA population to define remission: Does the DAS28 intrinsically discriminate females?

C. Schwarzenfeld, B. Rintelen, U. Stummer, H. T. H. Mai, J. Sautner, P. M. Haindl, B. F. Leeb

II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie, Stockerau

**Objective** Remission constitutes the primary goal in the therapy of rheumatoid arthritis. EULAR remission criteria are in discussion since other disease activity parameters as CDAI, SDAI or ACR criteria have more restrictive limits for remission. There is also evidence that DAS28 values are gender dependant [1]. The goal of this investigation was to calculate the DAS28, SDAI and CDAI in a population without a chronic joint disease in order to define "real" remission thresholds.

**Methods** Since diabetes does not exert an influence on the DAS28 [2], in 74 patients of our diabetes outpatient department (39 female, 35 male) DAS28, SDAI and CDAI were investigated. All patients had a SF-SACRAH of 1 maximum and a shortened score for knee osteoarthritis of 1 maximum, indicating no chronic joint disease. Mean DAS28, CDAI and SDAI were calculated for the whole population and differed in female and male patients. T-test was applied to calculate gender differences and Mann-Whitney U test to evaluate influence of the single items on the composite core.

**Results** The mean DAS28 in all patient was 2.04 (SD ± 0.69), in female patients 2.23 (SD ± 0.69) and in male patients 1.83 (SD ± 0.65), p = 0.012. The overall mean SDAI in all patients was 2.26 (SD ± 1.80), in female patients 2.42 (SD ± 1.86), in male patients 2.07 (SD ± 1.76), p = 0.415. The mean CDAI in all patients was 1.95 (SD ± 1.83), in female patients 2.09 (SD ± 1.87), in male 1.79 (SD ± 1.79), p = 0.490. The significant gender-difference in DAS28 is due to ESR (Z –2.454, p = 0.014), whereas no statistically impact of the other parameters could be found.

#### Conclusion

- DAS28 as well as SDAI and CDAI remission criteria could be more stringent.
- There seems to be the need to create gender specific limits for the DAS28, since there are statistically significant differences in female and male patients.



- This difference is due to ESR differences in female and male subjects.

**References:**

1. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease Activity Score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol* 2007; 34: 2382–7.  
 2. Rintelen B, Sautner J, Burgschmidt I, Fassl C, Leeb BF. Rheumatoid arthritis disease activity indexes are not influenced by underlying diabetes or hypertension. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: Suppl 11.

**GAVE als Erstmanifestation einer Sklerodermie**

C. Siegel, M. Trummer, A. Gugl, U. Thonhofer, R. Thonhofer  
 Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Mürzzuschlag

**Einleitung** Gastrointestinale (GI) Komplikationen treten im Rahmen der Sklerodermie bei bis zu 80 % der betroffenen Patienten in Erscheinung. Häufig zeigen sich Motilitätsstörungen, diese bevorzugt im Ösophagus und Magen, sowie eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms. GI-Blutungen sind seltener, aber mit einer erhöhten Mortalität verknüpft. Wir beschreiben den Fall einer Patientin, welche uns zur weiteren Abklärung einer transfusionspflichtigen, mikrozytären Anämie vorgestellt wurde.

**Fallbericht** Eine 65-jährige Patientin wird zur weiteren Abklärung einer mikrozytären, initial transfusionspflichtigen Anämie vorgestellt. Durchgeführt wurde bereits durch den niedergelassenen Internisten eine Testung auf okkultes Blut im Stuhl, welche positiv ausfiel. Die Koloskopie zeigte unauffällige Schleimhautverhältnisse bis ins terminale Ileum. Die Gastroskopie zeigte parallel zur Längsachse des Antrums verlaufende, zum Pylorus hin konvergierende, erhabene und gerötete Läsionen. Bei Biopsieentnahme kam es zu einer deutlich verstärkten Blutung, die schließlich ohne Intervention zum Stillstand kam. In der histopathologischen Aufarbeitung der entnommenen Biopsate zeigten sich ein chronisch entzündliches Infiltrat sowie dilatierte Kapillaren. In Zusammenschau von makroskopischem Bild und Histologie wurde die Diagnose einer gastralen antralen vaskulären Ektasie (GAVE) gestellt. Es erfolgte in mehreren Sitzungen eine Laserkoagulation der Gefäßmalformationen im Magenantrum. In der weiteren Abklärung ließ sich bei der Patientin ein Raynaud-Syndrom erheben, eine Kapillaroskopie zeigte Veränderungen vereinbar mit einem „active pattern of scleroderma“. Klinisch fand sich eine Sklerodaktylie, laborchemisch zusätzlich ein erhöhter ANA-Titer sowie positive Antizentromer-Antikörper, sodass die Diagnose einer Sklerodermie gestellt werden konnte. Im Nachbeobachtungszeitraum von nun sechs Monaten zeigten sich bei der Patientin das Blutbild stabil und die Veränderungen der Schleimhaut im Magenantrum aufgrund der durchgeführten Laserkoagulation deutlich rückläufig.

**Diskussion** GAVE, besser bekannt als „Wassermelonen-Magen“, wurde erstmals 1984 als eigene Entität erkannt und publiziert. Die oben beschriebenen Veränderungen finden sich nur im Magenantrum und werden als Gefäßabnormitäten im Rahmen der Sklerodermie interpretiert. Häufig wird GAVE erst durch die Abklärung der Anämie, welche durch assoziierte Blutungen auftritt, diagnostiziert. *Lege artis* wird GAVE mittels Laserkoagulation behandelt, was auch bei unserer Patientin zum Erfolg führte. In dem hier berichteten Kasus erfolgte die Diagnose der Sklerodermie über das durch diese Grunderkrankung verursachte GAVE.

**Einfluss der Kernspinresonanz-Therapie auf die Regulation des NFAT-Pathways in Osteo- und Chondrosarkomzellen**

B. Steinecker, L. Weigl\*, W. Kullich, H. G. Kress\*  
 Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation und Ludwig-Boltzmann-Institut für Rehabilitation Interner Erkrankungen, Saalfelden; \*Klinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Medizinische Universität Wien

**Einleitung** Kernspinresonanz, nicht als bildgebendes Verfahren, sondern als Therapie eingesetzt (= KSRT), hat sich in der jüngsten Zeit als effiziente Behandlungsmethode mit Langzeiteffekten auch bei rheumatischen Erkrankungen wie Gonarthrose, Fingergelenksarthrosen, Low Back Pain etc. erwiesen.

Untersuchungen zur Genexpression unter dem Einfluss der Kernspinresonanz sollen Informationen über eine Modulation auf zellulärer Ebene liefern. Die Gene-Array-Technologie und die quantitative PCR ermöglichen einen Einfluss der Kernspinresonanz auf den NFAT-Pathway (nukleärer Faktor von aktivierten T-Zellen) zu detektieren. Dabei handelt es sich um eine Familie von DNA-Transkriptionsfaktoren, die bei der Differenzierung und dem Wachstum von Osteozyten und Chondrozyten eine entscheidende Rolle spielen.

**Methoden** Die in Monolayer kultivierten CAL-72- und CAL-78-Osteo- und Chondrosarkomzellen wurden in einem speziell für Zellkulturgefäße adaptierten Kernspinresonanzgerät (Fa. MedTec, Wetzlar, Deutschland) innerhalb von 4 Tagen 10 x 2 Stunden einem Kernspinresonanzfeld mit bis zu 100 kHz und 2,3 mT eslar ausgesetzt. Danach wurde aus den Zellen die RNA isoliert und für die Synthese von Biotin-markierten Sonden verwendet, die zur Hybridisierung an Gene Arrays („Human Ca<sup>2+</sup>/NF-AT Signaling Pathway Gene Array“, HS-022; Fa. SuperArray Bioscience Corp., USA) herangezogen wurden. Nicht mit Kernspinresonanz behandelte Zellen dienten bei jedem Experiment als Kontrolle und befanden sich die gleichen Zeiten wie die KSRT-Gruppe außerhalb des Brutschrankes. Für die Durchführung einer Quantifizierung der Genexpression diente die aus den Zellen isolierte RNA weiters als Matrize für die Synthese einer cDNA mittels dem „SuperScript First-Strand Synthesis System for RT-PCR“ (Invitrogen Corp., USA) und ihrem anschließenden Einsatz in der q-PCR (RealMasterMix SYBR ROX; Fa. 5Prime).

**Resultate** Unter der KSRT trat bei den CAL-72- und CAL-78-Zellen im Gene Array eine Modulation des NFAT-Pathways auf, wobei in Osteosarkomzellen eine Zunahme der Genexpression von NFAT5 (1,65/2,16), NFATC1 (1,6/1,3) und NFATC2 (1,34/71,9) zu beobachten war. NFATC3 (1,3) und NFATC4 (17,6) zeigten in jeweils nur einer der zwei getesteten Membranen eine allerdings deutliche Zunahme der Expression. (Die Werte in Klammer repräsentieren die Änderungen der Expressionsrate normiert auf die Housekeeping-Gene GAPDH und Aldolase). Zusätzlich erhöhte sich die Expressionsrate zweier den NFAT-Pathway regulierender Proteine, GSK3 (1,8/2,6) und NFATC2IP (1,8/5,0), deutlich. Erste Ergebnisse einer quantitativen Real-Time-PCR an cDNA von Osteosarkomzell-RNA ergaben eine tendenzielle Änderung der Genexpression von NFAT5 und NFATC1-4 mit dem größten Effekt betreffend NFAT5 und NFATC2. Auch bei ersten Experimenten an Chondrosarkomzell-RNA ergab sich quantitativ eine leichte Zunahme in NFAT5 und NFATC2.

**Schlussfolgerung** Die Veränderungen des NFAT-Pathways weisen eindeutig, dass eine Kernspinresonanz in der Lage ist, modulierende Effekte auf Knorpel- und Knochenzellen zu bewirken, womit klinische Therapieerfolge realistisch erscheinen. Die Resultate regen an, weitere quantitative Experimente zu einzelnen den NFAT-Pathway regulierenden Komponenten unter nicht stimulierten bzw. stimulierten Bedingungen über die PCR durchzuführen. Messungen über die direkte Aktivierung der NFAT-Transkriptionsfaktoren sind unter Verwendung des Luciferase Reporter Assays „CIGNAL NFAT Reporter Assay (luc)“ (SABiosciences, USA) geplant.

**The immunosuppressant FTY720 reduces IL-1 and TNF-α induced cartilage damage, by suppressing iNOS and MMP-13 expression**

M. H. Stradner, H. Angerer, T. Ortner, D. Setznagl, J. Hermann, W. B. Graninger  
 Department of Rheumatology, Medical University Graz

**Objectives** FTY720 (Fingolimod) is a novel immunosuppressive drug that inhibits the egress of T-lymphocytes from secondary lymphoid organs into the blood and their recirculation to inflamed tissues by binding to sphingosine-1-phosphate receptors. FTY720 is currently investigated in clinical trials in renal transplantation and multiple sclerosis. Furthermore, FTY720 proved to be effective in rat arthritis models. The striking effectiveness of TNF inhibitor therapy in rheumatoid arthritis (RA) is not only based on suppression of the immune system, but also on the local inhibition of cartilage and bone destruction. We thus examined the effect of the biologically active phosphorylated form of FTY720 (pFTY720) on interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF)- induced cartilage destruction.

**Methods** Chondrocytes were isolated from bovine metacarpophalangeal joints using collagenase B and cultured in Ham's F-12/DMEM (1:1) and 10 % FCS. Upon confluence, chondrocytes were serum starved for 24 hours and incubated with 0.1  $\mu$ M to 6  $\mu$ M pFTY 720 in combination with 10 ng/ml IL-1 $\beta$  or 100 ng/ml TNF- $\alpha$  for 3 hours. Gene expression of matrix metalloproteinase- (MMP-) 13, inducible nitric oxide synthase (iNOS) and aggrecanase-1 and -2 (ADAMTS-4, -5) was evaluated using quantitative real-time PCR. Furthermore cartilage explants were cultured over 7 days in the presence of 10 ng/ml IL-1 $\beta$  alone or in combination with 0.1  $\mu$ M to 6  $\mu$ M pFTY 720 and cartilage degradation was determined using dimethyl-methylen blue assay.

**Results** IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  induced iNOS transcription was significantly ( $p < 0.05$ ) inhibited by pFTY, reducing iNOS mRNA levels by 19.0 % and 43.7 % respectively. The inhibitory effect on MMP-13 expression was even stronger resulting in 40.2 % and 67.1 % reduction of mRNA levels. However no significant effect on ADAMTS-4 and -5 mRNA expression was found. Furthermore IL-1 induced cartilage degradation was inhibited by pFTY720 in a significant and dose dependent manner by up to 54.7 % at a concentration of 6  $\mu$ M.

**Conclusion** Our results suggest that FTY720 reduces the degradative effect of IL-1 and TNF- $\alpha$  on articular cartilage. Adding these new findings and its known immunosuppressive properties, FTY720 could be a useful therapeutic option in RA.

### Calcification of articular cartilage and BMP signaling in early hand osteoarthritis

*M. H. Stradner, M. Aszlauer, H. Angerer, D. Setznagl, F. C. Furst, H. Denk, W. B. Graninger*  
Department of Rheumatology and Institute of Pathology, Medical University Graz

**Purpose** The aim of this project was to reveal basic morphological and biochemical changes in early hand osteoarthritis of the proximal inter-phalangeal (PIP) joint.

**Methods** We explanted affected and normal PIP joints of human dissecting room cadavers with Bouchard's nodes according to the rules of our local ethic committee. The joint specimens were fixed in formalin, decalcified in EDTA and embedded in paraffin. Sections were stained Safranin O and H&E. Furthermore immunohistochemistry for bone morphogenetic protein- (BMP-) 2, 4, and 6 was performed.

**Results** Histological examination of macroscopically normal PIP joints from patients with manifest Bouchard's nodes on other PIP joints revealed tidemark duplication proteoglycan loss and cartilage calcification. This finding was especially prominent at the dorso-lateral edges of both the caput of the proximal phalanx and the basis of the phalanx media. At these sites the remaining cartilage lining in some sections was reduced to less than 80  $\mu$ m. Using immunohistochemistry we found marked BMP-6 expression in both articular cartilage and adjacent ligament tissue. BMP-2 was expressed to a lesser content in cartilage, whereas BMP-4 was not detected at all.

**Conclusions** We suggest that cartilage calcification of the dorso-lateral edges of the PIP joints is the first morphological step in the pathogenesis of Bouchard's nodes. As BMP signalling is associated with cartilage ossification, the finding of BMP expression in the vicinity of these sites may imply a role of BMP signaling in the development of hand osteoarthritis

### Sphingosine-1-phosphate inhibits IL-1 and TNF- $\alpha$ induced iNOS expression via S1P<sub>1</sub> and S1P<sub>2</sub> in human articular chondrocytes

*M. H. Stradner, G. Gruber, H. Angerer, F. C. Furst, V. Huber, J. Hermann, R. Windhager, W. B. Graninger*  
Department of Rheumatology and Department of Orthopaedic Surgery, Medical University Graz

**Objective** We have prior identified the bioactive sphingolipid sphingosine-1-phosphate (S1P) as a potent inhibitor of interleukin-1 (IL-

1) induced cartilage degradation in bovine cartilage. As micro-molar concentrations of S1P have been found in the synovial fluid of human osteoarthritis and rheumatoid arthritis joints we investigated the role of S1P and its receptors in human cartilage.

**Methods** Human cartilage specimens were obtained from patients undergoing total knee joint replacement. Specimens were formalin fixed and paraffin embedded and S1P receptor iso-types S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub> and S1P<sub>3</sub> were detected by immunohistochemistry. For cell culture human chondrocytes were isolated using collagenase B. Cells grown in monolayer were cultured in Ham's F-12/DMEM (1:1) and 10 % FCS over 3 passages. Cultured chondrocytes were serum starved for 24 hours and incubated with 10 ng/ml IL-1 or 100 ng/ml TNF- $\alpha$  alone or in combination with 0.1  $\mu$ M up to 3  $\mu$ M S1P. Expression of iNOS, ADAMTS-4 and MMP-13 was evaluated using real-time PCR.

**Results** All three investigated S1P-receptor iso-types were detected in human cartilage; however S1P<sub>2</sub> was the most prominent subtype. Interestingly, the expression of the receptors was confined to zones of cartilage damage and proliferating chondrocytes. Furthermore, expression of iNOS mRNA induced by IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  was dose dependently reduced by S1P by 47.0 % and 56.2 % respectively ( $P < 0.05$ ). Cytokine induced ADAMTS-4 mRNA was diminished in the presence of S1P by 35.6 % and 41.8 % respectively ( $P < 0.05$ ). In contrast to our previous observations in bovine cartilage MMP-13 mRNA expression was not affected by co-incubation with S1P in human chondrocytes. Using specific inhibitors for receptor subtypes S1P<sub>1</sub> (pertussis toxin), S1P<sub>2</sub> (JTE-013) and S1P<sub>3</sub> (suramin) we found that inhibition of S1P<sub>2</sub> and to a lesser content S1P<sub>1</sub> but not S1P<sub>3</sub> reversed iNOS and ADAMTS-4 inhibition.

**Conclusions** Our results suggest that S1P reduces IL-1 and TNF- $\alpha$  induced mRNA transcription of ADAMTS-4 and iNOS in human articular chondrocytes via S1P<sub>1</sub> and S1P<sub>2</sub>. Therefore expression of these S1P receptor subtypes in damaged areas of human cartilage can be interpreted as a counter regulation of chondrocytes to inhibit further tissue degradation by IL-1 and TNF- $\alpha$ .

### The SF-SACRAH (Short Form Score for the Assessment and Quantification of Chronic Rheumatoid Affections of the Hands) in daily clinical routine

*U. Stummer, B. Rintelen, J. Sautner, A. Maktari, H. T. H. Mai, T. Nothnagl, P. M. Haindl, B. F. Leeb*  
II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie, Stockerau

**Objective** The SF-SACRAH was developed to assess hand involvement in rheumatoid arthritis (RA) and hand osteoarthritis (HOA) patients in daily clinical routine [1]. The aim of this investigation was to prove its sensitivity to change longitudinally as it has already been proven for the original SACRAH and to estimate patient relevant changes.

**Methods** 99 patients of our out-patients department suffering from HOA (n = 55) or RA (n = 44) completed the SF-SACRAH once and after a time lag of approximately 3 months. In all patients patient's satisfaction (PatSAT) with the disease (according to the Austrian school marking system 1 = very good to 5 = unsatisfactory) was ascertained. In RA patients the DAS28 was calculated additionally at both visits. The correlation of improvement or worsening in PatSAT compared to the SF-SACRAH was calculated in both groups applying Kruskal Wallis test. Spearman's rho was applied to correlate changes in SF-SACRAH with DAS28 improvement or -deterioration.

**Results** In HOA patients there is a highly statistically correlation between changes in PatSAT and the value of the SF-SACRAH (PatSAT worsening:  $\Delta$ SF-SACRAH +1.16, PatSAT equal:  $\Delta$ SF-SACRAH +0.06, PatSAT improving:  $\Delta$ SF-SACRAH -1.31;  $p < 0.0001$ ). There is also a significant correlation due to these parameters in RA patients (PatSAT deterioration:  $\Delta$ SF-SACRAH +0.89, PatSAT equal:  $\Delta$ SF-SACRAH +0.57, PatSAT improvement:  $\Delta$ SF-SACRAH -1.13;  $p = 0.004$ ) and also when correlated to DAS28 ( $\Delta$ DAS28 worsening  $> 0.6$ :  $\Delta$ SF-SACRAH +0.28,  $\Delta$ DAS28  $< 0.6$ :  $\Delta$ SF-SACRAH +0.06,  $\Delta$ DAS28 improving  $> 0.6$ :  $\Delta$ SF-SACRAH -0.56;  $p = 0.021$ ).

**Conclusion** The SF-SACRAH is applicable for quantification of hand involvement in chronic rheumatic diseases and proved to detect longitudinal changes in HOA and RA patients, correlating with improvement or deterioration of PatSAT. In addition, there is a significant correlation with improvement or worsening of the DAS28 in RA patients. Therefore the SF-SACRAH seems to be an appropriate tool for the longitudinal surveillance of HOA and RA patients, e. g. in study settings.

**Reference:**

1. Sautner J, Leeb BF. A tool for the assessment of hand involvement in rheumatic disorders in daily routine – the SF-SACRAH (Short Form Score for Assessment and Quantification of Chronic Rheumatic Affections of the Hands). *Arthritis Rheum* 2006; 54 (Suppl): Poster 175.

**Matrix risk model for prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis**

N. Vastesaeger<sup>1</sup>, S. Xu<sup>2</sup>, D. Aletaha<sup>3</sup>, E. W. St. Clair<sup>4</sup>, J. Smolen<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Medical Affairs, Centocor BV, Leiden, Netherlands; <sup>2</sup>Biostatistics, Centocor R&D, Malvern, PA, United States; <sup>3</sup>Rheumatology, Medical University of Vienna; <sup>4</sup>Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, United States

**Introduction** The identification of patients with rheumatoid arthritis (RA) at high risk for rapid radiographic progression (RRP) is critical to making appropriate treatment decisions.

**Objectives** A prediction algorithm for the risk of RRP was developed.

**Methods** RRP was defined as  $\geq 5$ /year increase in the modified Sharp/van der Heijde (SHS) score. Spearman rank analysis was used to identify predictors of RRP from the ASPIRE study of early-RA patients taking methotrexate (MTX) alone or with infliximab (IFX). Fitted logistic regression was used to calculate the probability of RRP in one year. The resulting algorithm was used to generate a specific model based on ASPIRE data to predict the risk of RRP in a visual matrix comprised of baseline predictors and initiated treatment arranged in order of increasing probability.

**Results (Figure 1)** 28 swollen joint count, RF-titer, CRP, and ESR are included as trichotomous variables; age (< or  $\geq 65$  yrs) and treatment (MTX mono or IFX + MTX) are included as dichotomous variables. 2 interchangeable algorithms for the risk of RRP, 1 excluding CRP and 1 excluding ESR, were developed to adjust for collinearity. The CRP-based model is shown, ie, a 45-year-old patient with 18 SJC, 7 mg/dL CRP and 380 U/dL RF titer would have a 49 % or 15 % respective risk of RRP if treated with MTX mono or IFX + MTX. To avoid 1 RRP, the number needed to treat (NNT) is 3 for patients matching this profile. For comparison, the NNT to prevent this complication is 50 for patients with a low CRP, joint count, and age < 65 years old.

**Conclusion** Follow-up testing of the prediction matrix for RRP in other populations and with other therapies is underway to obtain a definitive prediction model that can be used to guide rheumatologists in making treatment decisions for individual RA patients.

*Acknowledgement to the ÖGR.*

**Patientencharakteristika bei freiwilligen Teilnehmer/innen einer Rückenschule**

E. Wagner, W. Kullich\*

RSKA Baden der NÖGKK, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden, Forschungsstelle für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen; \*Institut für Rehabilitation interner Erkrankungen, Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation

**Ziel der Untersuchung** Rückenschmerzen stellen in den industrialisierten Ländern ein erhebliches Gesundheitsproblem dar, mit hohem „burden of illness“. An chronischen Kreuzschmerzen leiden 5–10 % aller Erwachsenen in diesen Ländern. Diese Patientengruppe ist gekennzeichnet durch hohe Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, hohe Rate an Krankenständen, Arbeitslosigkeit und Frühpensi-

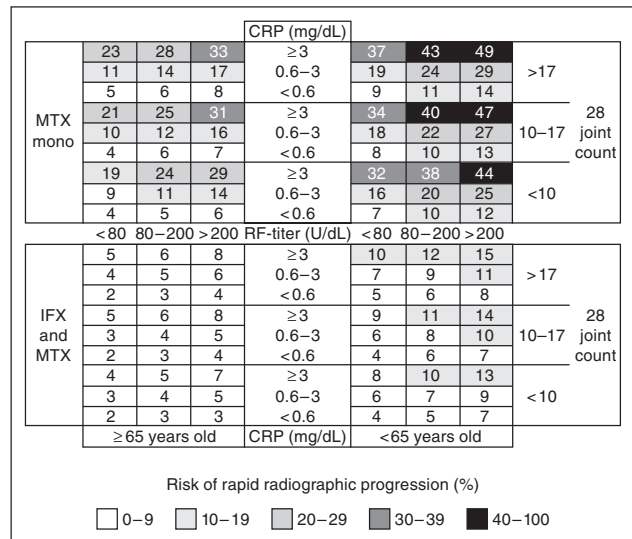


Figure 1: Vastesaeger N et al.

onierungen. Damit ergeben sich erhebliche direkte und indirekte Gesundheitskosten für diese Erkrankung.

Diese jetzige Untersuchung an Personen, die freiwillig an einer von der NÖGKK angebotenen Rückenschule und einem Vorsorgeprogramm teilnehmen, soll die Charakteristik der Teilnehmer (krankheitsspezifisch, personenspezifisch) darstellen. Die hier dargestellten Daten sind die Ergebnisse der Pilotstudie.

**Methodik** Einschlusskriterien für die Studie sind: Personen mit unspezifischem Kreuzschmerz oder zum Zeitpunkt der Befragung symptomfreie Personen, die an der Rückenschule und dem Vorsorgeprogramm der NÖGKK teilnehmen. Alle Formen des spezifischen Kreuzschmerzes werden durch entsprechende anamnestiche Erhebung ausgeschlossen. Die Methodik der Studie selbst besteht im Ausfüllen von Fragebögen, die personen- und krankheitsbezogene Daten erhebt.

**Demografie:** Insgesamt 62 Personen wurden befragt (14 [22,6 %] waren männlich, 48 [77,4 %] weiblich). Mittleres Alter war 46 Jahre; BMI (Mittelwert) 25,52 (18,82–35,63).

**Resultate**

**Krankheitsspezifische Faktoren (Tabelle 2):** 30,8 % der Patienten mit aktuellen Kreuzschmerzen gaben anamnestiche auch krankheitsbedingte Krankenstände an.

In der Gruppe mit aktuellen Kreuzschmerzen ergaben sich folgende krankheitsspezifische Details (jeweils Mittelwerte mit Standarddeviation): FFbH = Funktionsfragebogen Hannover Rücken, VAS = visuelle Analogskala: **Tabelle 3**

Die Kreuzschmerzanamnese war im Mittel 14,43 Jahre (SD 8,28), tägliche Kreuzschmerzen im letzten Halbjahr vor der Erhebung gaben 28,57 % an. 40,74 % waren durch den Kreuzschmerz auch im Schlaf gestört. 32,14 % gaben ganztägige Kreuzschmerzen an. Arztbesuche gaben 78,57 % an, Medikamenteneinnahme 50 % bei Bedarf und nur 3,57 % täglich.

**Komorbiditäten (Mehrfachnennung):** HWS 69 %, Hüften 19,23 %, Knie 34,62 %, andere 15,38 %

**Tabelle 2:** Wagner E et al.

Aktuelle Kreuzschmerzen	Anamnestiche Kreuzschmerz
45,16 %	54,84 %

**Tabelle 3:** Wagner E et al.

FFbH	Schmerz VAS	Allg. Gesundheit (VAS)	Seel. Gesundheit (VAS)
81,6 % (SD 12,12 %)	4,34 (SD 1,34)	4,75 (SD 2,25)	4,12 (SD 2,95)



**Schlussfolgerung** Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die Mehrzahl der Teilnehmer des Rückenprogrammes der NÖGKK nur leichte bis mäßige Kreuzschmerzen aufweist, welche die Funktionsfähigkeit (gemessen am FFbH) nicht beeinträchtigen, aber dass die Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit mit dem seelischen Zustand in der Intensität korreliert. Auch waren kreuzschmerzbedingte Krankenstände zu verzeichnen. Komorbiditäten waren häufig, doch gaben die meisten Personen lediglich eine und nur etwa ein Drittel auch zwei zusätzliche Schmerzregionen an. Das könnte durch das niedrigere Durchschnittsalter der Patienten im Vergleich zu bisher publizierten Daten liegen.

**Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin – diagnostische Bedeutung bei der rheumatoiden Arthritis**

E. Wagner, M. Skoumal\*

RSKA Baden der NÖGKK, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden, Ludwig Boltzmann Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation; \*4. Med. Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien

**Ziel der Untersuchung** Die anticitrullinierten Protein-Antikörper (APCA) sind geeignete diagnostische Marker der RA, dies wegen ihrer höheren Sensitivität und Spezifität gegenüber dem klassischen IgM-Rheumafaktor (RF). Die Antikörperbestimmungen mittels ELISA gegen zyklische citrullinierte Proteine (Anti-CCP) werden bereits seit Jahren in Kombination mit dem RF eingesetzt und erleben schon die dritte Generation. Manche Autoren befürworten bereits die Inkludierung dieser Marker in die Klassifikationskriterien der RA.

Antikörperbestimmungen gegen eine natürliche Mutation des Vimentins, welches in dieser Häufigkeit bei RA-Patienten gefunden wurde (mutiertes citrulliniertes Vimentin, Anti-MCV), zeigten eine Performance vergleichbar mit den Anti-CCP-Antikörpern. Manche Autoren vermuten sogar, dass Sensitivität und Spezifität von Anti-MCV den Anti-CCP-Bestimmungen überlegen sind. Die vorliegende Untersuchung soll diesen Sachverhalt näher durchleuchten.

**Methodik** Bei 445 Patienten wurden die Marker Anti-CCP und Anti-MCV bestimmt. Darunter waren 193 Patienten mit etablierter RA und 252 Kontrollen mit nichtentzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Die Patienten mit RA wurden entsprechend den Klassifikationskriterien von Arnett inkludiert.

Die Anti-MCV-Bestimmung (Fa. Orgentec, Mainz) und Anti-CCP-Bestimmung (Fa. Abbott) erfolgte nach den Bestimmungen der Hersteller.

**Demografie:** Nichtentzündliche rheumatische Erkrankungen: Durchschnittsalter 59 Jahre, 66 Männer, 196 Frauen; RA: Durchschnittsalter 65 Jahre, 37 Männer, 156 Frauen, 12 Jahre Krankheitsdauer im Mittel

**Resultate** Die Sensitivität und Spezifität von Anti-MCV und Anti-CCP wurde anhand der beiden Patientengruppen bestimmt (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4:** Wagner E et al.

	Anti-MCV	Anti-CCP
Sensitivität	71,5%	69,4%
Spezifität	81%	95%

Die Spezifität des Anti-MCV-Testes könnte durch die Wertung der im Grenzbereich angesiedelten Anti-MCV-Werte als Negative noch auf 91 % erhöht werden.

**Schlussfolgerung** Die Ergebnisse der Untersuchung bestätigen die hohe Sensitivität des Markers Anti-MCV für die Diagnose der RA. Allerdings waren in dieser beobachteten Patientengruppe nur wenige Früharthritidfälle, sodass die Aussage auf die etablierte RA zutrifft. Die Spezifität von Anti-MCV war niedriger im Vergleich zu Anti-CCP, auch niedriger als in den bisher von anderen Autoren untersuchten Patientenpopulationen. Die bisherigen Studienergebnisse betreffend Sensitivität werden hiedurch aber eindeutig bestätigt.

**Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide/ Proteine (Anti-CCP) in der Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen**

A. Zech, A. Österbauer, W. Klotz, M. Herold

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung** Die rheumatoide Arthritis (RA) führt schon sehr früh zu irreversiblen Gelenksschäden. Eine frühzeitige Diagnose ist deshalb von großer Bedeutung. Jedoch erfüllen die Patienten in der Frühphase der RA oft nicht die ACR-Kriterien, um eine eindeutige Diagnose stellen zu können. Auch ist es in der Frühphase schwierig, die RA von anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu unterscheiden. Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Antikörper), welche für die RA sehr spezifisch und sensitiv sind, stellen daher ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnosefindung dar.

**Ziel** Ziel der Diplomarbeit war es, die Häufigkeit von RA und anderen Erkrankungen in einem für Anti-CCP-Antikörper positiven Patientenkollektiv zu erfassen und die als nicht RA diagnostizierten Erkrankungen in den einzelnen Diagnosen aufzuschlüsseln.

**Methoden** Von 14.032 Seren wurde die Anti-CCP-Antikörperkonzentration mit kommerziell verfügbaren Assays gemessen. Von diesen 14.032 Seren waren 1225 Patienten für Anti-CCP positiv. Davon wurden 587 Patienten (449 Frauen, 138 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren ausgewertet. Die Diagnose wurde aus dem aktuellsten Arztbrief entnommen.

**Resultate** 461 der 587 Patienten (78,5 %) hatten eine RA, 40 Patienten (6,8 %) hatten den Verdacht auf eine RA und 86 Patienten (14,7 %) hatten eine andere Erkrankung als Diagnose. Der positive Vorhersagewert („positive predictive value“, PPV) betrug 79 %. Werden die RA-Patienten und die Patienten mit Verdacht auf RA zusammengefasst, steigt der PPV auf 85 % an. Bei den Patienten mit einer anderen Erkrankung war die häufigste Diagnose die Polyarthrose (n = 21; 3,6 %), gefolgt von Oligoarthritis (n = 11; 1,9 %) und undifferenzierter Arthritis (n = 10; 1,7 %). Die Anti-CCP-Antikörperkonzentration war signifikant höher bei Patienten mit RA im Vergleich zu Patienten ohne RA (p < 0,0001).

**Schlussfolgerung** Erwartungsgemäß finden sich Anti-CCP-Antikörper vorwiegend bei Patienten mit RA. Anti-CCP-Antikörper finden sich auch bei Patienten, bei denen es keinen Hinweis für eine RA gibt. Die Anti-CCP-Konzentrationen sind bei Patienten ohne RA eher niedriger.

# 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](#)