

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Serum-Sclerostin als klinischer Parameter in der Osteologie

R. W. Gasser

Interdisziplinäres Osteoporosemanagement

M. Thun

Das Mechanostat-Modell

K. Kersch-Schindl

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

Abstracts der Posterpräsentationen

RUBRIKEN

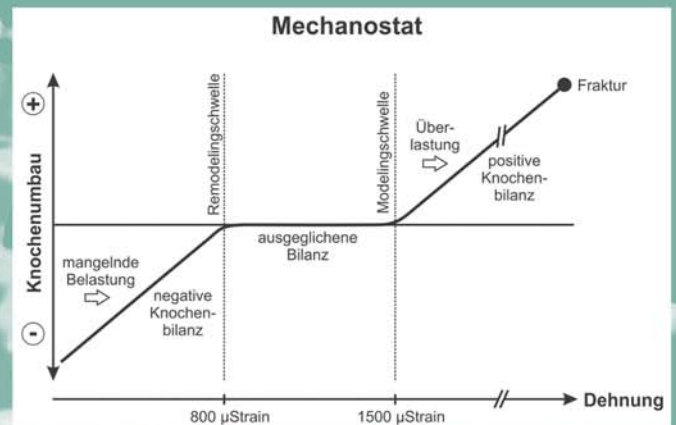
Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Kongressberichte

Für Sie gelesen

Pharma-News



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

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

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz, Preis: EUR 10,-

Fachkurzinformation siehe Seite 208



**POSITIVE
RESULTS**



**POSITIVE
RESULTS**



Fachkurzinformation siehe Seite 156

**MabThera® - Die erste Wahl
für seropositive PatientInnen
nach dem ersten TNF Inhibitor**

MABTHERA®
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

Inhalt

Editorial K. Redlich	152
Serum-Sclerostin als klinischer Parameter in der Osteologie R. W. Gasser	153
Interdisziplinäres Osteoporosemanagement M. Thun	157
Das Mechanostat-Modell K. Kersch-Schindl	159
Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation Abstracts der Posterpräsentationen	163
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Gesellschaften	189
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	191
Osteologie – P. Mikosch	193
Rheumatologie – R. Lunzer	195
Kongressberichte	
Prognose und sozialmedizinische Konsequenzen der chronischen Polyarthrit (rheumatoiden Arthritis) – Symposium des Instituts für Rheumatologie der Kurstadt Baden, 16. und 17. März 2012	199
Osteoporoseforum: Neues zu Teriparatid	202
Für Sie gelesen	203
Pharma-News	206
Impressum	152
Titelbild: Das Mechanostat-Modell. Aus: K. Kersch-Schindl, Das Mechanostat-Modell, S. 160, Abb. 2.	

Herausgeber: H. Resch, Wien

Schriftleitung (Subject Editors):

Orthopädie

M. Friedrich, Wien
K. Knahr, Wien

Osteologie

P. Bernecker, Wien
H. P. Dimai, Graz
H. Dobnig, Graz
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien

Rheumatologie

M. Herold, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Aringer, Dresden
H.-P. Brezinsek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien
M. A. Dambacher, Zollikerberg
U. Dorn, Salzburg
A. Falkenbach, Bad Ischl
F. H. Fischl, Wien

R. W. Gasser, Innsbruck
S. Grampp, Wien
J. Hochreiter, Linz
O. Hoffmann, Wien
J. Kirchheimer, Villach
K. Klaushofer, Wien
G. Leeb, Graz
B. Leeb, Stockerau

W. Marktl, Wien
E. Mur, Innsbruck
M. Ogon, Wien
M. Peterlik, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
Th. Rustler, Wien
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
R. Smetana, Wien
J. J. Stepan, Prag
J. Wendlova, Bratislava
J. Zazgornik, Baden
B. Zirm, Bad Radkersburg



Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Dass die österreichische Rheumatologie im internationalen Konzert dank des Engagements vieler eine gar nicht so kleine Rolle spielt, ist zumindest Insidern längst bekannt.

Dass die österreichischen RheumatologInnen aber auch national immer stärker werden, zeigt dieser Abstractband auf das Deutlichste.

Mehr als 60 Abstracts aus allen Bundesländern, allen medizinischen Einrichtungen, von Erfahrenen und Jungen sind in diesem Band vereint.

Damit setzt die ÖGR, die nichts anderes als die Gesamtheit *aller* österreichischen Rheumatologen ist, ein starkes Zeichen.

Dafür möchte ich mich bei allen AutorInnen sowie dem Verlag herzlich bedanken.

Mit kollegialen Grüßen,

*Ao. Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
Leiter der wissenschaftlichen Sektion der ÖGR*

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels

Herausgeber:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern, II. Med. Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13,
Tel. 01/59988-2104, Fax 01/59988-4041
E-Mail: Heinrich.Resch@bhs.at

**Medieninhaber, Verleger, Produktion,
Anzeigen, Vertrieb:**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H.,
A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 02Z031108M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgeforderte eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Serum-Sclerostin als klinischer Parameter in der Osteologie

R. W. Gasser

Kurzfassung: Das Glykoprotein Sclerostin wird in Osteozyten gebildet und sezerniert, es ist ein wirksamer Hemmfaktor für die Knochenneubildung durch Osteoblasten und kann die Apoptose von reifen Osteoblasten induzieren. Sclerostin ist somit ein negativer Regulator der Knochenneubildung. Der molekulare Wirkmechanismus funktioniert über eine Blockade des „Wnt-signalings“ an der Osteoblasten-Zellmembran durch Sclerostin, als Folge davon resultiert eine verminderte Knochenformation. Die Sclerostin-Serumspiegel zeigen eine positive Korrelation mit dem Lebensalter, aber auch mit dem Knochenmineralgehalt. Eine negative Korrelation ergab sich mit Osteocalzin, Kalzium, Parathormon, Östrogen und der physischen Aktivität. Bei verschiedenen Krankheitsbildern ergaben sich signifikante Änderungen des Serum-Sclerostinspiegels, wie etwa bei Immobilisierung, primärem Hyperparathyreoidismus, multiplem Myelom oder Diabetes mellitus

Typ II. Auch knochenwirksame Therapien beeinflussen den Sclerostinspiegel. Die Sclerostin-Serumspiegel in verschiedenen klinischen Situationen zeigen bisher teilweise widersprüchliche Werte, sodass weitere Studien zur Etablierung des Stellenwertes der Sclerostinbestimmung in der klinischen Praxis erforderlich sind.

Schlüsselwörter: Sclerostin, Osteozyt, Wnt-signalizing, Knochenformationshemmung, Sclerostin-Serumspiegel, klinische Relevanz

Abstract: Serum Sclerostin – A Clinical Parameter in Osteology. The glycoprotein sclerostin is produced and secreted by osteocytes, it inhibits bone formation efficiently in osteoblasts and can induce apoptosis of mature osteoblasts. Therefore osteocalcin is a negative regulator of bone formation. Inhibition of “Wnt-signalizing” at the cell membrane of osteoblasts is the molecular mechanism by which sclerostin reduces bone

formation. Sclerostin serum levels correlate positively with age, but also with bone mineral density, and correlate negatively with osteocalcin, calcium, parathyroid hormone, estrogen, and physical activity. In various diseases significant changes of serum sclerostin levels were found, as in immobilization, primary hyperparathyroidism, multiple myeloma, or diabetes mellitus type II. Bone efficient therapies also influence serum sclerostin levels. However, evaluation of serum sclerostin levels in various clinical situations has shown partly discrepant results until now. Therefore further studies are needed in order to establish the importance of sclerostin determination in the clinical setting. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (4): 153–6.**

Key words: sclerostin, osteocyte, Wnt-signalizing, inhibition of bone formation, sclerostin serum level, clinical relevance

■ Sclerostin – ein neuer Regulator im Knochenstoffwechsel

Sclerostin ist ein Protein, das in Osteozyten gebildet und sezerniert wird; es hemmt die Knochenneubildung durch Osteoblasten und kann die Apoptose von reifen Osteoblasten induzieren. Sclerostin ist somit ein negativer Regulator der Knochenneubildung, dessen Bedeutung in letzter Zeit zunehmend erkannt wurde [1].

Sclerostin ist ein Glykoprotein aus der DAN-Familie, es hemmt die Knochenneubildung durch Osteoblasten über Blockierung des „Wnt-signalings“ an der Osteoblasten-Zellmembran. Abbildung 1 illustriert die Wirkungsweise von Sclerostin auf die Knochenformation. Der für die Auslösung der Knochenformation verantwortliche „Wnt-signalizing pathway“ an der Zellmembran des Osteoblasten und seine Inhibition durch Sclerostin und andere Wnt-Antagonisten (z. B. Dickkopf 1 [Dkk]) wird in Abbildung 2 schematisch dargestellt [2].

Die Charakterisierung von Sclerostin erfolgte bei zwei seltenen sklerosierenden Knochenerkrankungen, Sclerosteose [3] und Van Buchem Disease [4]. Die Erkrankungen sind durch einen Sclerostinmangel bedingt. Dies führt zu endostaler Hyperostose und progressiver generalisierter Osteosklerose, der Knochen ist dabei jedoch normal mineralisiert. Bei der Sclerosteose besteht ein Defekt am Sclerostin- (SOST-) Gen, daraus folgt eine verminderte Sclerostinproduktion in den Osteozyten, während bei der Van-Buchem-Erkrankung ein genetischer

Defekt „downstream“ vom SOST-Gen liegt; dadurch ist die Sclerostinbildung ebenfalls gestört. Typische Manifestationen der Erkrankung finden sich in Kiefer- und Schädelknochen, der intrakranielle Druck steigt, auch Nervenlähmungen sind die Folge [5].

Die Ausschaltung des negativen Knochenregulators Sclerostin durch einen Sclerostin-Antikörper ist ein vielversprechendes

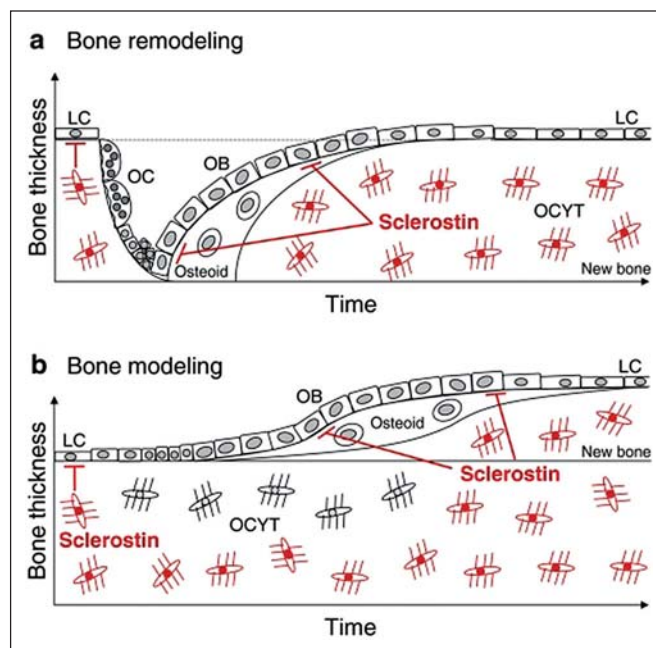


Abbildung 1: Sclerostin – Wirkmechanismus. (a) Bone remodeling: Sclerostin, sezerniert von frisch eingebetteten Osteozyten, hemmt die Knochenbildung in Osteoblasten und verhindert eine Knochenüberproduktion. (b) Bone modeling: Einerseits werden durch Sclerostin die „lining-cells“ in Ruhestellung gehalten und eine De-novo-Knochenbildung verhindert, andererseits gleiche Wirkung wie in (a). Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Clemens W. G. M. Löwik aus [1].

Eingelangt am 16. April 2012; angenommen nach Revision am 20. Juli 2012

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf W. Gasser, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: rudolf.gasser@i-med.ac.at

zukünftiges knochenanaboles Therapiekonzept in der Behandlung der Osteoporose, dazu wurden mehrere Studien mit Tierversuchen durchgeführt [5]. In der ersten Studie am Menschen (Männer und postmenopausale Frauen) bewirkte eine einzige Injektion eines Sclerostin-Antikörpers einen dosisabhängigen Anstieg von Knochenaufbaumarkern und Abfall des Resorptionsmarkers Serum-C-Telopeptid sowie eine Zunahme der Knochenmineraldichte [6]. Klinische Phase-II-Studien dazu werden derzeit durchgeführt.

■ Serum-Sclerostin – ein klinischer Parameter in der Diagnostik des Knochenstoffwechsels

Zur quantitativen Bestimmung von Serum-Sclerostin steht ein Enzym-Immunoassay zur Verfügung – Sclerostin (SOST) ELISA®, Biomedica Wien. Als Standard-Range wird 0–240 pmol/l angegeben (1 pg/ml = 0,044 pmol/l).

Welche klinische Wertigkeit hat die Bestimmung von Serum-Sclerostin? Im Folgenden soll nun ein Überblick über die bisherige Literatur zu dieser Fragestellung gegeben werden.

■ Serum-Sclerostin bei Gesunden

Bei einem Kollektiv von 362 Normalpersonen (Frauen und Männer) fanden Mödder et al. [7] einen Serum-Sclerostinanstieg parallel zum Alter; Männer hatten höhere Sclerostinwerte als Frauen (größere Knochenmasse?). Die Sclerostinwerte waren pro vorhandener Knochenmasse bei älteren Personen höher als bei jüngeren.

Eine Studie von Amrein et al. [8] an gesunden Erwachsenen bestätigte die positive Korrelation von Serum-Sclerostin und

Alter. Auch Body-Mass-Index und Knochenmineralgehalt waren mit Serum-Sclerostin positiv korreliert, während Osteokalzine und Serum-Kalzium eine negative Korrelation zu Serum-Sclerostin aufwiesen. Allerdings war nach Korrektur für Alter, eGFR, Knochenmineralgehalt, Body-Mass-Index und physische Aktivität kein statistischer Unterschied zwischen Sclerostinwerten bei Männern und Frauen mehr nachweisbar. Interessant ist weiters, dass die am meisten körperlich aktive Quartile der Probanden signifikant niedrigere Sclerostinspiegel als die am wenigsten aktive Quartile hatte [8].

Eine Östrogen-Gabe bei postmenopausalen Frauen senkt die Sclerostinwerte im Blut um 27 % [9]. Auch bei älteren Männern, deren Östrogen- und Testosteronproduktion supprimiert wurde, konnte durch darauffolgende Östrogengabe, nicht aber durch Testosterongabe der Sclerostinanstieg, der einer Sexualhormondefizienz folgt, verhindert werden [9]. Teilweise dürfte die antiresorptive Wirkung von Östrogen über Änderungen in der Sclerostinproduktion erfolgen.

In einer Studie von Polyzos et al. [10] wurde bei postmenopausalen Frauen eine positive Korrelation von Serum-Sclerostin und BMD bzw. T-Score in der LWS gefunden.

Die Studie von Mirza et al. [11] zeigte eine negative Korrelation von Serum-Sclerostin zu Parathormon und Östrogen bzw. dem freien Östrogen-Index bei postmenopausalen Frauen. Sclerostin könnte demnach ein Serum-Marker für Effekte von PTH und Östrogen auf die Knochenmasse sein.

■ Serum-Sclerostin bei verschiedenen Krankheitsbildern

Knochenverlust bei Immobilisation

In einer Studie bei Patienten mit Knochenmasse-Verlust durch Immobilisation (nach Apoplex, mindestens 6 Monate Beob-

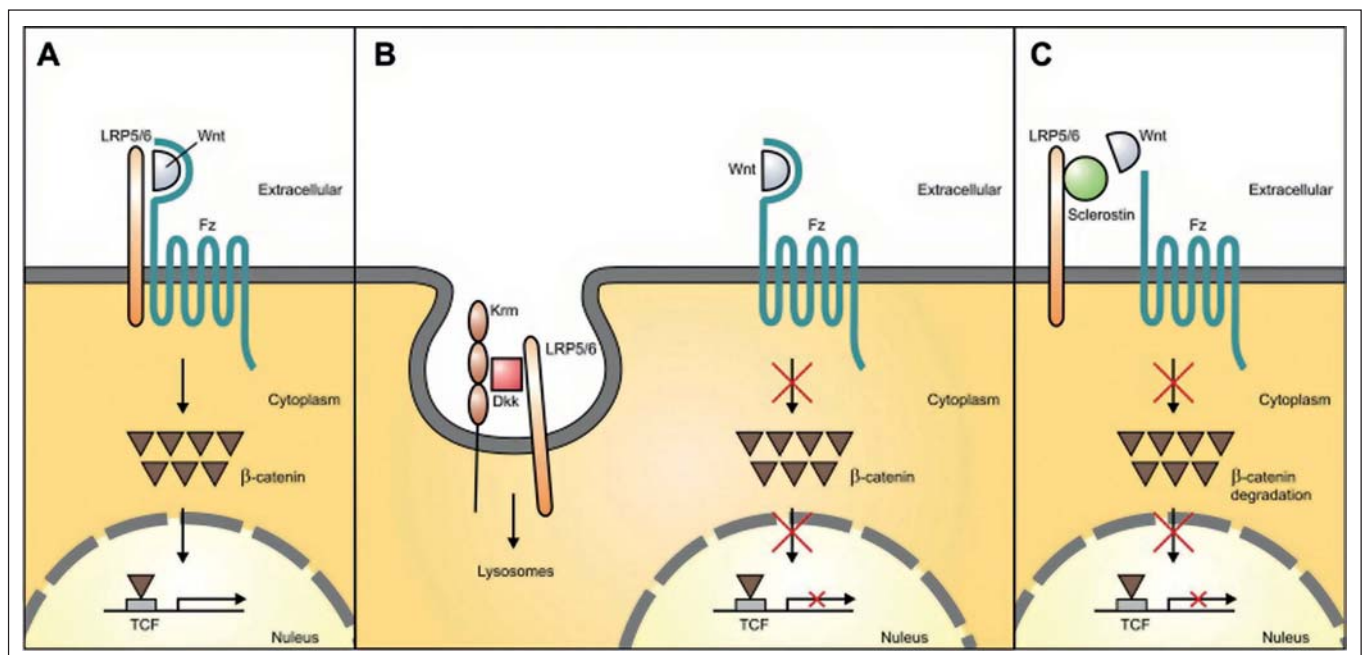


Abbildung 2. Der kanonische Wnt/β-Catenin-signaling pathway an der Osteoblasten-Zellmembran und seine extrazelluläre Regulation. (A) Wnt-signaling wird getriggert, wenn Wnt-peptide an Korezeptor-Komplex (LRP5/6 und Frizzled receptor [Fz]) bindet, β-Catenin wird dann akkumuliert und induziert Knochenformation. (B) Dickkopf 1 (Dkk) – ein Wnt-Antagonist – und Kremen (Krm) bilden einen Proteinkomplex mit LRP5/6 und inhibieren damit den Wnt-signaling pathway → keine Knochenformation. (C) Sclerostin inhibiert den Wnt-signaling pathway durch Bindung an den LRP5/6-Komplex → keine Knochenformation. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier aus [2].

achtung) wurde ein signifikanter Anstieg von Serum-Sclerostin im Vergleich zu Kontrollen gefunden [12]. Gleichzeitig korrelierte Serum-Sclerostin negativ mit Serum-knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und positiv mit Serum-Crosslaps.

Erkrankungen der Nebenschilddrüsen

Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus weisen signifikant niedrigere Serum-Sclerostinwerte auf als Patienten, die nach Operation bezüglich des Hyperparathyreoidismus in Remission waren [13, 14]. Diese negative Korrelation von PTH und Sclerostin spricht für eine Downregulation des SOST-Gens durch PTH.

Bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus war Serum-Sclerostin signifikant höher als bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus oder Kontrollpersonen [15].

Multiple Myelom

Patienten mit aktivem multiplem Myelom hatten signifikant erhöhte Serum-Sclerostinwerte verglichen mit Kontrollen und Patienten mit monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) [16]. Serum-Sclerostin korrelierte negativ mit knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und positiv mit CTX. Serum-Sclerostin korrelierte positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung. Patienten mit den höchsten Sclerostinwerten hatten eine deutlich geringere Überlebenszeit als die mit niedrigeren Werten. Eine Monotherapie des multiplen Myeloms mit Bortezomid führte zu einem Abfall der Sclerostinspiegel.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ II ist mit einem erhöhten Frakturrisiko ohne entsprechende Abnahme der Knochendichte assoziiert, wobei eine verminderte Knochenqualität wesentlich beteiligt ist. Möglicherweise spielt bei der „diabetischen Osteopathie“ eine Störung im Wnt-signaling eine entscheidende Rolle. Garcia-Martin et al. untersuchten daher die Sclerostinspiegel bei Typ-II-Diabetikern in Korrelation mit dem Knochenstoffwechsel [17]. Dabei waren die Sclerostinspiegel bei Typ-II-Diabetikern im Vergleich zu Kontrollen höher, wobei sich eine Signifikanz im Gesamtkollektiv und bei Männern ergab. Die Sclerostinspiegel waren positiv korreliert mit der Diabetes-Dauer und dem HbA_{1c}-Wert, aber auch mit der Knochendichte. Eine negative Korrelation der Sclerostinspiegel ergab sich mit Parathormon und den Knochenumbau markern. Sclerostin war niedriger bei osteoporotischen als bei nicht osteoporotischen Diabetikern. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde muss weiter geklärt werden. Es wird diskutiert, dass eine Störung des Wnt-signalings bei Diabetes mellitus II über eine verminderte Osteoblastogenese letztendlich zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit führt.

Eine Cross-sectional-Studie von Gennari et al. [18] an Typ-I- und -II-Diabetikern bestätigte die Erhöhung der Sclerostinspiegel bei Typ-II-Diabetes im Vergleich zu Kontrollen und Typ-I-Diabetes. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch, dass die PTH-bedingte Suppression von Sclerostin bei Diabetes Typ I und II wahrscheinlich beeinträchtigt ist (keine negative Korrelation zwischen PTH und Sclerostin); dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Garcia-Martin et al. [17].

Van Lierop et al. [19] konnten zeigen, dass eine Pioglitazon-Therapie bei Typ-II-Diabetikern die Sclerostinspiegel weiter steigert. Dies könnte zum erhöhten Knochenbruchrisiko bei einer Glitazon-Therapie beitragen.

■ Sclerostin – Frakturrisiko

Arasu et al. [20] fanden bei älteren Frauen (> 65 Jahre) eine Assoziation hoher Serum-Sclerostinspiegel mit einem größeren Risiko für Hüftfrakturen. Auch in dieser Studie fand sich eine positive Korrelation von Serum-Sclerostin und Knochenmineraldichte ohne plausible Erklärung. Bei Patientinnen mit hohem Sclerostin und niedriger Knochenmineraldichte zeigt sich jedoch das höchste Frakturrisiko für das Hüftgelenk.

■ Knochenwirksame Therapie und Sclerostin

Eine 6-monatige Osteoporosetherapie mit Risedronat führte zu einem Anstieg von Sclerostin, eine Behandlung mit Teriparatid zeigte keinen Einfluss auf die Sclerostinspiegel [10].

Drake et al. [21] konnten zeigen, dass Serum-Sclerostin durch eine kurzzeitige Gabe von PTH 1-34 über 14 Tage bei postmenopausalen Frauen supprimiert wird. Die zirkulierenden Sclerostinspiegel korrelierten mit dem Knochenmarkplasmaspiegel, getestet an einem Subset der Patienten am Ende der PTH-1-34-Gabe. Es könnte daher die knochenanabole Wirkung von PTH teilweise durch Sclerostin-Suppression und konsekutive Aktivierung des Wnt-Signalings erklärt werden.

Chung et al. [22] untersuchten die Auswirkung einer antiresorptiven Therapie mit Raloxifen oder Bisphosphonaten (Alendronat oder Risedronat) auf die Sclerostinspiegel bei postmenopausalen Frauen. Raloxifen, nicht aber Bisphosphonate, senkten die Serum-Sclerostinspiegel. Daraus wird gefolgert, dass Sclerostin die Östrogenwirkung auf den Knochenmetabolismus vermittelt, unabhängig von seiner antiresorptiven Wirkung.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Sclerostin, das in Osteozyten gebildet wird, ist ein negativer Regulator des Wnt-signaling pathways, der für die osteoanabole Wirkung der Osteoblasten verantwortlich ist. Daher ist Sclerostin ein wirksamer Hemmfaktor für die Knochenneubildung. Sclerostin kann im Serum bestimmt werden, die Serumwerte entsprechen den Konzentrationen im Knochenmarkplasma. Die Serum-Sclerostinbestimmung kann daher als neuer Marker für die Regulation des Knochenstoffwechsels angewendet werden, wobei die Aktivität der Osteozyten/Osteoblasten erfasst wird. Typische Beispiele für eine klinische Anwendung sind die Sclerostinerhöhung bei Inaktivitätsosteoporose oder ein niedriger Sclerostinwert bei Hyperparathyreoidismus. Auch die Effizienz einer PTH-Therapie könnte mit der Sclerostinbestimmung monitiert werden. Hohe Sclerostinwerte sind mit einem größeren Hüftfrakturrisiko assoziiert. Bisher ergab die Bestimmung der Sclerostin-Serumspiegel in verschiedenen

klinischen Situationen teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Weitere klinische Studien zur Etablierung des Stellenwertes der Sclerostinbestimmung in der klinischen Praxis sind daher erforderlich.

■ Relevanz für die Praxis

- Sclerostin, ein Protein, das in Osteozyten gebildet wird, ist ein negativer Regulator des Wnt-Signalings am Osteoblasten und damit ein wirksamer Hemmer der Knochenneubildung.
- Die Serum-Sclerostinbestimmung erfasst einen neuen Marker des Knochenstoffwechsels, der die Aktivität von Osteozyten und Osteoblasten repräsentiert.
- Aus klinischer Sicht können die Serum-Sclerostinwerte verschiedene Krankheitsbilder charakterisieren, auch ein Therapie-Monitoring ist denkbar (z. B. PTH-Therapie). Weitere Studien sind erforderlich, um den Stellenwert der Serum-Sclerostinbestimmung in der klinischen Praxis zu definieren.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Moester MJC, Papapoulos SE, Löwik CW, et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 99–107.

2. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 112–6.

3. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet* 2003; 63:192–7.

4. van Buchem FS, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol* 1955; 44: 109–20.

5. Papapoulos SE. Targeting sclerostin as potential treatment of osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 1): i119–i122.

6. Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26.

7. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 373–9.

8. Amrein K, Amrein S, Drexler C, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 148–54.

9. Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 27–34.

10. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, et al. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women – the six-month effect of risendronate and teriparatide. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1171–6.

11. Mirza FS, Padhi D, Raisz LG, et al. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1991–7.

12. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2248–53.

13. Van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, et al. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 833–7.

14. Ardawi MS, Al-Sibiani AM, Bakhsh TM, et al. Decreased serum sclerostin

levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1289–97.

15. Costa AG, Cremers S, Rubin MR, et al. Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3804–10.

16. Terpos E, Christoulas D, Katodritou E, et al. Elevated circulating sclerostin correlates with advanced disease features and abnormal bone remodeling in symptomatic myeloma: reduction post-bortezomib monotherapy. *Int J Cancer* 2012; 131: 1466–71.

17. Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Reyes-Garcia R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 234–41.

18. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1737–44.

19. Van Lierop AH, Hamdy N, van der Meer RW, et al. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with Type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 711–6.

20. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, et al.; The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2027–32.

21. Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5056–62.

22. Chung YE, Lee SH, Lee SY, et al. Long-term treatment with raloxifene, but not bisphosphonates, reduces circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 4: 1235–43.

Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite:

MabThera® 100 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, MabThera® 500 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter enthält 10 mg Rituximab. Jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch enthält 100 mg/500 mg Rituximab. Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG1, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung. **Anwendungsgebiete:** MabThera ist bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angezeigt: **Non-Hodgkin-Lymphom (NHL):** MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV angezeigt. Eine MabThera-Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben. MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP- (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) Chemotherapie angezeigt. **Chronische lymphatische Leukämie (CLL):** MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden, oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. **Rheumatoide Arthritis:** MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor- (TNF-) Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es konnte gezeigt werden, dass MabThera in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. **Gegenanzeigen:** Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine; – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“); – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. **Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine; – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“); – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr; – Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bezüglich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC02. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Mai 2012

Interdisziplinäres Osteoporosemanagement

M. Thun

Kurzfassung: Osteoporose ist eine unterschätzte Erkrankung, die nur zu einem geringen Prozentsatz diagnostiziert und therapiert wird. Um diesem Problem entgegenzuwirken, wurde im Wilhelminenspital eine interdisziplinäre Kooperation gegründet. Diese Zusammenarbeit von unterschiedlichen Abteilungen wird als „Netzwerk Osteoporose“ bezeichnet und dient einerseits dazu, die Betreuung von Osteoporosepatienten zu optimieren, und andererseits informiert es Kollegen über dieses wichtige Thema bzw. versucht sie zur Mitarbeit zu motivieren.

Das Hauptziel des Netzwerkes ist es, eine effiziente Behandlung von Osteoporose durch eine unverzügliche Diagnose und den zügigen Einsatz einer wirkungsvollen Therapie zu ermöglichen.

Schlüsselwörter: interdisziplinäres Osteoporosemanagement, Netzwerk

Abstract: Interdisciplinary Management of Osteoporosis. Osteoporosis is an underrated, underdiagnosed, and undertreated disease. To provide a better care for patients with osteo-

porosis, an interdisciplinary network in the Wilhelminenspital was founded. This cooperation serves to optimize the care of osteoporosis patients on the one hand and to inform colleagues about this important topic as well as to motivate them to participate on the other hand. Within this network it has become possible to diagnose osteoporosis earlier and to treat patients effectively. **J Miner Stoffwechs** 2012; 19 (4): 157–8.

Keywords: osteoporosis, interdisciplinary cooperation, management of osteoporosis

■ Einleitung

Osteoporose als Volkserkrankung ist, obwohl mehr als 75 Millionen Menschen [1] weltweit darunter leiden, eine unterdiagnostizierte Erkrankung. Schätzungsweise sind $\frac{1}{10}$ der Frauen mit ca. 60 Jahren, $\frac{2}{5}$ der Frauen mit ca. 80 Jahren und $\frac{2}{3}$ der Frauen > 90 Jahre von dieser Erkrankung betroffen [1]. In Österreich leiden rund 700.000 Personen – nach Schätzungen jede 3. Frau und jeder 6. Mann – an Osteoporose; eine Zahl, die sich bis zum Jahr 2040 durch die steigende Lebenserwartung verdoppeln wird.

Trotz dieser hohen Prävalenz sind > 75 % der Frauen und etwa 90 % der Männer mit einem hohen Osteoporoserisiko nicht untersucht [2]. Ein weitaus größeres Problem stellt die mangelhafte bzw. fehlende Therapie dieser Erkrankung dar. Etwa 75 % der Betroffenen erhalten keine spezifische antiosteoporotische Therapie [2], die notwendig ist, um das Frakturrisiko zu vermindern bzw. Frakturen zu verhindern. Im Jahr 2000 gab es schätzungsweise 9,0 Millionen osteoporotische Frakturen, die größte Zahl davon betrifft Europa (34,8 % der Frakturen). Die damit verbundenen persönlichen und wirtschaftlichen Folgen sind vergleichbar mit chronischen Herz-Kreislauf-erkrankungen oder Krebserkrankungen [3]. Eine IOF-Studie – „How fragile is your future?“ – zeigte, dass trotz großer Fortschritte in der Forschung auf dem Gebiet des Knochenstoffwechsels die Osteoporose noch immer nicht früh genug erkannt wird und dass viele postmenopausale Frauen ihr persönliches Osteoporoserisiko nicht kennen. Das kann einerseits als Zeichen einer mangelhaften Arzt-Patienten-Kommunikation und andererseits als eingeschränkte Verfügbarkeit von diagnostischen und therapeutischen Mitteln gewertet werden [4].

In Anbetracht dieser besorgniserregenden und erschreckenden Daten haben wir es uns im Wilhelminenspital zur Aufgabe gemacht, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Schwerpunkt Osteoporose zu etablieren.

■ Netzwerk Osteoporose

Zielsetzungen

Als gemeinsame Ziele des „Netzwerks Osteoporose“ wurden definiert:

1. Lückenlose Identifikation und Diagnosestellung von Patienten mit Osteoporose
2. Ausschluss sekundärer Formen der Osteoporose
3. Einleitung einer leitliniengerechten antiosteoporotischen Therapie
4. Poststationäre Weiterbetreuung der Osteoporosepatienten in den Spezialambulanzen
5. Kontrolle des Therapieerfolgs
6. Verbesserung der Sensibilität des medizinischen Personals gegenüber Osteoporose
7. Regelmäßige Fortbildungen zum Thema Osteoporose

Abteilungen und Schnittstellen

Folgende Abteilungen bilden das „Netzwerk Osteoporose“: Unfallchirurgische Abteilung, Abteilung für Rheumatologie inkl. Geriatrie, 1. Medizinische Abteilung (Onkologie), Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, 4. Medizinische Abteilung (Gastroenterologie), Gynäkologie, Urologie, Kinderklinik und Pulmologie.

Es werden in Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen für Nuklearmedizin und Radiologie des Wilhelminenspitals die Knochendichte sowie alle notwendigen Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Patienten mit einem Osteoporose-Risikoprofil oder einer bereits diagnostizierten Osteoporose, die stationär an nicht Internen Abteilungen, wie z.B. der Urologie, der Gynäkologie, der Neurologie oder der Unfallchirurgie, liegen, werden von den Konsiliarinternisten des Wilhelminenspitals betreut. Diese werden von den stationsführenden Ärzten kontaktiert und daraufhin die Patienten direkt am Krankenbett visitiert. Dadurch erspart man den Patienten unnötige Wartezeiten und beschleunigt die Therapieeinleitung und/oder -optimierung.

Ambulanzen

Zur Umsetzung der oben geschilderten Ziele werden Osteoporoseambulanzen an verschiedenen Abteilungen angeboten.

An der Unfallchirurgischen Abteilung des Wilhelminenspitals, jene Abteilung mit der höchsten Dichte an Osteoporosepatienten

Eingelangt am 16. Jänner 2012; angenommen nach Revision am 22. März 2012

Aus der Osteoporoseambulanz, Unfallchirurgische Abteilung, Pavillon 30, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: OA Dr. Maya Thun, Osteoporoseambulanz, Unfallchirurgische Abteilung, Pavillon 30, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: maya.thun@dieinternistin.at

ten, wird die Osteoporoseambulanz von einer Konsiliarinternistin betreut. Die Terminvereinbarung erfolgt über ein Computerprogramm, das die permanente Vernetzung und Erreichbarkeit innerhalb der gesamten Unfallchirurgie sowie mit der Unfallchirurgischen Ambulanz sicherstellt (Vernetzung per Internet und Telefon). Automatisierte Vorstellungen von Risikopatienten aus anderen Ambulanzen wurden etabliert, um möglichst allen unter Osteoporose leidenden Patienten die richtige Versorgung zukommen zu lassen. So werden zum Beispiel alle Patienten, die in der „Kypho-Ambulanz“ der Unfallchirurgie betreut werden, der Osteoporoseambulanz zur Abklärung zugewiesen.

Eine andere Osteoporoseambulanz wurde am Institut für Physikalische Medizin etabliert. Im Zuge der regelmäßig stattfindenden Visiten der Oberärzte für Physikalische Medizin auf anderen Stationen des Krankenhauses werden Patienten mit erhöhtem Osteoporoserisiko herausgefiltert und einer Diagnostik zugeführt. Zusätzlich werden auch jene Patienten versorgt, die nach einer Fraktur ambulant am Institut für Physikalische Medizin in Behandlung sind. Durch diese vernetzte Betreuung wird die Anzahl an frühzeitig diagnostizierten Osteoporosepatienten immer größer. Zusätzlich erhalten sämtliche Betroffenen auf diese Weise eine multimodale Therapie inklusive einer Sturzprophylaxe.

Weitere Osteoporoseambulanzen befinden sich an der Onkologischen Abteilung und an der Abteilung für Endokrinologie und Rheumatologie.

Spezial-Laboruntersuchungen und Knochendichtemessung wie Skelettröntgen können direkt im Spital durchgeführt werden. Dadurch wird die Effektivität erhöht, Zeit eingespart und Kosten minimiert.

Eine wichtige Aufgabe der Ambulanzen ist die Patientennachbetreuung nach der stationären Entlassung. Nach der stationären Entlassung werden Patienten zu ambulanten Kontrollen einberufen, um den Therapieerfolg zu evaluieren bzw. um eine Optimierung der Therapie zu ermöglichen.

Sensibilisierungsmaßnahmen

Ein weiterer Aspekt der Tätigkeit des „Netzwerks Osteoporose“ im Wilhelminenspital ist die Verbesserung des Bewusstseins des medizinischen Personals gegenüber dieser Erkrankung. Fortbildungsveranstaltungen zur Sensibilisierung des medizinischen Personals hinsichtlich dieser Erkrankung, möglicher Prophylaxe und Therapie werden regelmäßig abgehalten. Ebenso zyklisch finden Workshops für Ärzte statt, durch die praktisches Wissen im Umgang mit Osteoporosepatienten sowie in der Anwendung und Kontrolle von Osteoporosemedikation vermittelt werden. Auf diesem Weg sollen immer mehr Mitstreiter gefunden werden, die das „Netzwerk Osteoporose“ über die Grenzen des Wilhelminenspitals hinaus erweitern und den niedergelassenen Bereich mit einbeziehen sollen.

Zur Förderung des Dialoges zu komplexeren Problemstellungen finden interdisziplinäre „Osteoporosekonferenzen“ statt – hier können einzelne Fälle diskutiert und multimodale Lösungsansätze gefunden werden.

Erfolgsbilanz und Ausblick

Auf diese Weise wurde seit 2010 im Wilhelminenspital eine Strategie entwickelt, Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention vor Ort interdisziplinär durchzuführen, um dem steigenden Trend in der Prävalenz dieser Knochenerkrankung Einhalt zu gebieten. Positive Begleiterscheinungen dieser effektiven Behandlung sind die Erhöhung der Patientenzufriedenheit einerseits und eine Reduktion der Kosten, die durch die Behandlung osteoporotischer Frakturen entstehen, andererseits.

Wir hoffen, dass wir durch unseren Einsatz in den kommenden Jahren das Bewusstsein für dieses Krankheitsbild durch weitere Sensibilisierungsarbeit sowohl im innerbetrieblichen Bereich des Wilhelminenspitals als auch im niedergelassenen Bereich der Wiener Krankenversorgung soweit stärken können, dass die betroffenen Patienten noch flächendeckender erfasst und adäquat behandelt werden können.

■ Relevanz für die Praxis

Ein krankenhausinternes Netzwerk mit einer intensiven interdisziplinären Kooperation ist unverzichtbar, um eine lückenlose Versorgung von Patienten mit Osteoporose zu gewährleisten.

■ Adressen

Osteoporoseambulanz an der Unfallchirurgie
Pav. 30 Erdgeschoß, Ambulanzzeiten: Mittwoch 10:00–14:00
Tel.: 01/49150-4310, Terminvereinbarung notwendig

Osteoporoseambulanz an der Physikalischen Abteilung
Pav. 26 Erdgeschoß, Ambulanzzeiten: Donnerstag 13:00–15:30
Tel.: 01/49150-3408, Terminvereinbarung notwendig

Osteoporoseambulanz an der 5. Medizinischen Abteilung
Pav. 24 Erdgeschoß, Ambulanzzeiten: Donnerstag 13:00–14:30
Tel.: 01/49150-2510, Terminvereinbarung notwendig

Osteoporoseambulanz an der 1. Medizinischen Abteilung
Pav. 23 Erdgeschoß, keine fixen Ambulanzzeiten
Tel.: 01/49150-2110, Terminvereinbarung notwendig

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. University of Sheffield, UK, 2007.
2. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. Med J Aust 2004; 180: S18–22.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2006; 17: 1726–33.
4. International Osteoporosis Foundation. How fragile is her future? IOF, 2000.

Weiterführende Literatur:

- Ewald D. Osteoporosis – prevention and detection in general practice. Aust Fam Physician 2012; 41: 104–8.

Das Mechanostat-Modell

K. Kerschan-Schindl

Kurzfassung: Der Knochen ist ständig wechselnden Belastungen ausgesetzt und adaptiert seine Festigkeit entsprechend. Mangelnde körperliche Aktivität bedeutet eine zu geringe Verformung des Knochens und in der Folge einen Knochenabbau. Zyklische Belastungen des Knochens jenseits der Modelling-Schwelle, welche ausreichend starke Verformungen des Knochens und Verschiebungen der intrakanalikulären Flüssigkeit mit sich bringen, resultieren in einer Erhöhung der Knochenfestigkeit. Diese Verformungen werden durch Osteozyten wahrgenommen. Die mechanischen Kräfte werden in biochemische Signale umgewandelt (Mechanotransduktion) und schließlich die Effektorzellen aktiviert (Transmission). Die Förderung der Osteoblasten bei Hemmung der Osteoklastenaktivität führt letztlich zu einer positiven Knochenbilanz. Die Reaktionen des Knochens

sind aber nicht nur von Intensität und Frequenz der Belastung, sondern auch von der Beschleunigung der Bewegung abhängig. Nicht-mechanische Faktoren wie Sexualhormone modulieren das Ausmaß der Adaptation des Skeletts auf mechanische Reize.

Schlüsselwörter: Knochen, mechanische Belastung, Mechanotransduktion, Transmission

Abstract: The Mechanostat Model. To fulfil its mechanical function, bone must adapt to the mechanical loads through control of bone mass and strength. While disuse and inactivity reduce bone mass, strenuous exercise does increase it. Physical activity loads the muscular-skeletal system and these intermittent compressive forces cause deformation of the bone and fluid flow in the lacunocanalicular system. Osteocytes

are sensitive to this shear stress. The mechanical forces are converted into biochemical signals; this process is known as mechanotransduction. Via transmission the effector cells are activated. If the deformation of the bone exceeds a certain threshold (modelling threshold), osteoblasts add bone and increase its strength. On the other hand, if a lower remodelling threshold is not regularly exceeded, bone is removed by osteoclasts. This control loop is not only dependent on the intensity and frequency of physical activity, but also on the acceleration of movement. Additionally, non-mechanical factors like the hormone status modulate the intensity of bone adaptation. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (4): 159–62.**

Key words: bone, mechanical load, mechanotransduction, transmission

■ Einleitung

Kindheit und Jugend sind die Lebensabschnitte eines Menschen, in denen vermehrt Knochen angebaut wird. Sie sind neben der Zunahme der Knochenmineraldichte (KMD) geprägt vom Wachstum des Skelettsystems in Länge und Querschnitt. Neben genetischen Faktoren sind sowohl die initiale maximale KMD als auch die Knochengeometrie von verschiedenen Lebensstilfaktoren – wie etwa sportlichen Aktivitäten – abhängig. Aber auch nach Ende des Wachstums und im fortgeschrittenen Alter kommt es zu Veränderungen in Knochengeometrie und KMD. Inaktivität beziehungsweise mangelnde Belastung bedeuten eine negative Knochenbilanz [1]. Regelmäßige körperliche Aktivität hingegen wirkt sich in jedem Alter positiv auf den Knochenstoffwechsel aus und verbessert die KMD [2, 3]. Der Knochen ist ständig wechselnden Belastungen ausgesetzt und adaptiert Form und Festigkeit entsprechend den täglichen Anforderungen. Den Zusammenhang zwischen mechanischer Belastung und Knochenfestigkeit darzustellen, ist Ziel dieses Artikels.

■ Mechanische Belastung und Knochenformation

Knochen ist ein sehr dynamisches Gewebe. In der Spongiosa werden jede Minute 12 „bone remodelling units“ (BRU) aktiviert, jährlich somit $\frac{1}{4}$ (der Spongiosa) erneuert. In der Kortikalis beträgt die Aktivierungsrate 3 BRUs pro Minute; dies bedeutet, dass jedes Jahr 2–3 % (der Kortikalis) ersetzt werden

[4]. Das ist wesentlich für die Mineraldepotfunktion und die Homöostase, aber vielfach auch, um die mechanischen Anforderungen zu erfüllen. Seit Galileo ist ein Zusammenhang zwischen Belastung und Form des Knochens bekannt. Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb Julius Wolf die funktionale Adaptation von Knochenstruktur und -masse auf Gewebsebene [5]. Harold Frost entwickelte das Mechanostat-Konzept (siehe Übersichtsartikel [6]). Hierbei handelt es sich um ein Modell, welches das Knochenwachstum, Modelling und Remodelling beschreibt.

Entsprechend den täglichen Anforderungen adaptiert der Knochen also seine mechanische Funktion und somit seine Festigkeit. Diese Kompressionsfestigkeit wird zu 60 % von der KMD bestimmt, die übrigen 40 % sind erklärbar durch die Faktoren Knochengröße (Querschnitt eines Röhrenknochens oder Wirbelkörpers), Trabekelarchitektur (zahlreiche dünne Trabekel sind effektiver als dicke diskonnektierte Trabekel), Knochenqualität (struktureller Aufbau und Materialeigenschaften) und Funktionsfähigkeit der Osteozyten [7]. All diese Faktoren ermöglichen die mechanischen Eigenschaften des Knochens: die Festigkeit, Rigidität des Knochens auf der einen Seite und die Elastizität auf der anderen Seite. Diese sind wichtig, denn der

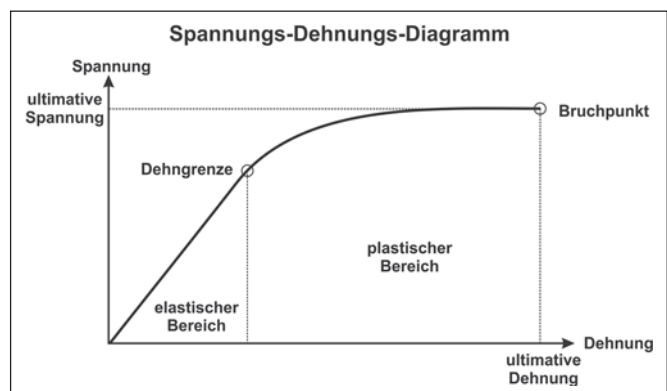


Abbildung 1: Spannungs-Dehnungs-Diagramm

Eingelangt am 25. Jänner 2012; angenommen am 27. Jänner 2012

Aus der Universitätsklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kerschan-Schindl, Universitätsklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: katharina.kerschan-schindl@med-uniwien.ac.at

Knochen ist sehr unterschiedlichen Belastungen ausgesetzt: Kompression, Zugkraft und Torsion. Bedingt durch seine elastischen Eigenschaften kann sich der Knochen in geringem Umfang verformen.

Dieses Formveränderungsvermögen lässt sich mithilfe eines Spannungs-Dehnungs-Diagrammes darstellen (Abb. 1). Bei sehr geringen Spannungen kommt es zu leichten Verformungen des Knochens, welche bei Entlastung vollständig reversibel sind. Bei Belastung jenseits einer Dehngrenze beginnt sich der Knochen plastisch zu verformen, es kommt also zu nicht-reversiblen Veränderungen der Form. Die Verformung wird in μStrain angegeben, wobei 1000 μStrain einer 0,1%igen Längenänderung entsprechen. Während im Tierexperiment Verformungen bis zu 3500 μStrain gefunden wurden [8], konnten in Humanstudien nur bis zu 2000 μStrain nachgewiesen werden [9]. Auf jeden Fall ist die Mehrzahl der Belastungen sehr gering (bis 10 μStrain), hohe Belastungen jenseits 1000 μStrain sind sehr selten [10].

Mechanosensoren

Die meisten Zellen im Körper sind mechanosensitiv; die wichtigsten Mechanosensoren sind die Osteozyten, die durch ihre 3-dimensionale Verteilung im Knochengewebe und durch ihre Verbindung untereinander in den Kanalikuli dafür prädestiniert sind. In einem transgenen Mausmodell wurde die spezielle Rolle der Osteozyten nachgewiesen: Osteozytenablation führte zu einem porösen, fragilen Knochen mit Mikrofrakturen; die Tiere waren aber resistent gegenüber einer Inaktivitätsosteoporose [11].

Körperliche Aktivität bedeutet eine mechanische Belastung des muskuloskelettalen Systems. Die Belastung des Knochens bedingt Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb dieser Kanalikuli, weg von der Stelle großer Kompression und nach Entlastung wieder zurück. Das führt zu Druckwellen zwischen 0,8 und 3 Pa [12], Scherkräften, Veränderungen des elektrischen Feldes (interstitielle Flüssigkeitsverschiebungen vorbei an geladenen Knochenkristallen) und auch Formveränderungen der Zellen. Wichtig ist, dass sich nicht die statische Belastung auf den Knochen auswirkt, sondern die intermittierende dynamische Belastung – so wie es den Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Gehen) entspricht. Nur der dadurch hervorgerufene oszillierende Flüssigkeitsfluss hat einen osteogenen Effekt.

Mechanotransduktion

Die Mechanosensoren wandeln die mechanischen Kräfte körperlicher Aktivität in biochemische Signale um, ein Prozess, den man Mechanotransduktion nennt [13]. Verschiedene Mechanismen sind dabei bekannt: die Aktivierung von Ionenkanälen, welche über eine Zunahme von intrazellulärem Kalzium Zytokinaktivitäten triggert, die Integrinproduktion, die Aktivierung und Öffnung der interzellulären Kanäle und eine etwas unklare Rolle der Zilien, welche sich bedingt durch die Flüssigkeitsverschiebungen bewegen und so eine Interaktion zwischen extrazellulärer Matrix und intrazellulären Signalen ermöglichen.

Transmission zur Effektorzelle

Die durch mechanische Stimulation bedingten Scherkräfte werden von Osteozyten wahrgenommen und führen zu einer Modulation der Freisetzung verschiedener, für das Gleichge-

wicht des Knochenstoffwechsels wesentlicher Mediatoren. Die Folge ist eine Steigerung der Osteoblasten- und Hemmung der Osteoklastenaktivität. Eine Reihe solcher chemischer Mediatoren, welche im kanalikulären System zirkulieren, ist bekannt. Beispielsweise wird die Produktion von Nitritoxid und Prostaglandinen induziert; Prostaglandine stimulieren die Osteoblastenaktivität über die „insulin-like growth factors“ (IGF). Sclerostin wird unter mechanischer Stimulation weniger gebildet, was über einen Wegfall der Inhibition des Wnt-Weges auch zur Steigerung der Knochenformation beitragen kann. In Zellkulturen wurde gezeigt, dass das Verhältnis RANKL zu OPG im Osteozyten und in der mesenchymalen Zelle unter Belastung abnimmt; es wird auch „transforming growth factor- β “ (TGF- β) produziert – beide inhibieren die Osteoklastogenese. Osteoblasten und Osteoklasten sind natürlich mit der Knochenmatrix verbunden und die Deformation der Knochenoberfläche, welche auch eine Deformation dieser Zellen bedeutet, führt zu Veränderungen der Expression von RANKL und OPG, fördert so die Produktion von Parathormon-related Protein der Osteoblasten. Diese zyklischen Anstiege von PTH-related Protein sind eventuell Stimulatoren der belastungsbedingten periostalen Knochenformation. Eine solche Förderung der Osteoblasten, bei Hemmung der Osteoklastenaktivität, führt letztlich zu einer positiven Knochenbilanz (siehe Übersichtsartikel [14]).

■ Das Mechanostat-Modell

Dieses Modell (Abb. 2) beschreibt, wie sich der Knochen den täglichen Anforderungen entsprechend anpasst, um seine mechanische Funktion wahrzunehmen (siehe Übersichtsartikel [6]). Regelmäßige Belastungen jenseits der Modelling-Schwelle von etwa 1500 μStrain (z. B. in der Kindheit und Wachstumsphase durch stete Zunahme von Körpergewicht und Muskelmasse) sind ausschlaggebend für eine Zunahme von Knochenmasse und Knochenfestigkeit. Sind Muskelmasse, Körpergewicht und sportliche Aktivitäten relativ konstant, bedeutet dies mehr oder weniger ähnliche Kräfte, welche auf den Knochen wirken, wodurch Knochenmasse und -festigkeit erhalten bleiben. Nimmt die Belastung auf den Knochen aber auf Werte unter der Remodelling-Schwelle von etwa 800 μStrain ab (z. B. mangelnde sportliche Aktivität, Gewichtsverlust, Abbau von Muskelmasse), kommt es zum langsamen Knochenmasseverlust. Durch körperliche Aktivität/Sport ist es möglich, das Modelling wieder anzukurbeln.

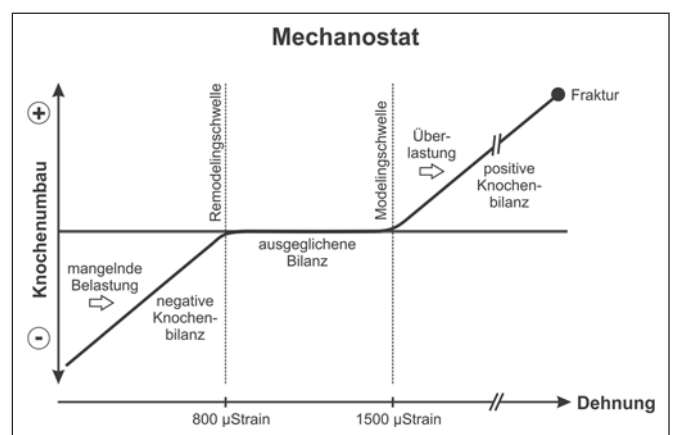


Abbildung 2: Das Mechanostat-Modell. Mod. nach [6].

Tabelle 1: Unterschiedliche Beschleunigungen von Bewegungen führen zu unterschiedlichen Veränderungen am Knochen

Beschleunigung	Zunahme
1,1 g	Kortikale Dicke Kortikale Attenuation Maximales kortikales Trägheitsmoment
2,5 g	Umfang des Knochens
3,9 g	Knochendichte
5,4 g	Kortikaler Querschnitt

Einfluss durch unterschiedliche Kräfte

Die Kräfte, welche auf den Knochen wirken und die entsprechenden osteoanabolen Effekte haben, sind Kräfte durch den Muskelzug und zumindest im Bereich des gewichtstragenden Skeletts von der Schwerkraft abgeleitete Kräfte. Manche Studien deuten darauf hin, dass die Muskelkräfte mehr Bedeutung haben [15, 16], andere Untersuchungen stellen die Bedeutung der Muskelkraft zugunsten der Schwerkraft eher in den Hintergrund [17, 18]. Die Datenlage ist somit noch nicht konklusiv. Gesichert ist, dass im normalen Alltag beide Faktoren eine Rolle spielen.

Einfluss durch Belastungsform

Bei der Mechanostat-These findet keine Berücksichtigung, dass der Knochen nicht nur in Abhängigkeit von der Größe der Belastung reagiert, sondern auch gegenüber anderen mechanischen Parametern sensitiv ist. Dazu zählt beispielsweise die Frequenz der Belastung. Je höher die Frequenz der Belastung ist, desto geringer ist das Ausmaß an Belastung, das ausreicht, um die Knochenformation zu initiieren [19]. Im Tierexperiment steigt auch die Zunahme der Bruchfestigkeit mit einer Aufteilung der körperlichen Belastung in mehrere kleinere Trainingseinheiten enorm an [20]. Auch die Beschleunigung der Bewegung, gemessen mittels Accelerometer, ist entscheidend; eine vertikale, mindestens dem 3,9-Fachen der Erdbeschleunigung (3,9 g) entsprechende Beschleunigung ist osteoanabol [21]. Mit Sprungtraining und flottem Laufen ist dies zu erreichen. Aber auch bei Sportarten mit geringerer Beschleunigung sind positive strukturelle Effekte am Knochen zu verzeichnen [22] (Tab. 1). Diese Veränderungen der Knochengeometrie tragen auch zur Stabilität des Knochens bei.

Einfluss durch hormonellen Status

Die Interaktion zwischen Sexualhormonen und mechanischer Belastung ist sehr komplex. Körperliche Aktivität stimuliert die periostale Knochenformation, während Östrogene gegenteilige Effekte haben. Deshalb wurde Östrogen teilweise auch als „Antimechanostat“ bezeichnet. Dies ist im Einklang mit einer Untersuchung, die zeigte, dass präpubertale Tennisspielerinnen mit niedrigen Östrogenspiegeln deutlich höhere Effekte auf die periostale Knochenapposition hatten als postpubertale Mädchen [23]. Die Östrogengabe bei ovariectomierten Ratten reduzierte den trainingsinduzierten Zuwachs an periostaler Knochenapposition, reduzierte aber auch die endokortikale Resorption mehr als Training allein [24]. Das würde bedeuten, dass Östrogen die Schwelle der minimalen effektiven Belastung nur endokortikal oder trabekulär, nicht aber periostal reduziert. Um festzustellen, ob die Östrogengabe antagonistische Effekte auf die belastungsinduzierte periostale Knochenformation hat, wurde die Ulna von jungen männlichen Ratten mit und ohne

Östrogentherapie (0,03 mg/kg) einer repetitiven mechanischen Belastung unterzogen. Histomorphometrische Untersuchungen zeigten klare Unterschiede in der periostalen Knochenformation zwischen den beiden Gruppen: Die Östrogengabe reduzierte die Knochenformationsrate um 43 % [25]. Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Hormonrezeptoren in der Interaktion zwischen Sexualhormonen und mechanischer Belastung wesentlich sein dürften. Bei weiblichen Mäusen ist die Aktivierung von Östrogenrezeptor- (ER-) α essenziell für die osteogene Antwort nach mechanischer Belastung; der ER- β hemmt diese eher. Bei männlichen Mäusen hingegen ist die Aktivierung von ER- α und ER- β nicht wesentlich für die optimale Antwort nach mechanischer Belastung; eine Aktivierung des ER limitiert die anabole Antwort [26]. Die eingeschränkte Adaptation auf mechanische Reize in der Menopause lässt sich vielleicht durch eine Abnahme von ER erklären [27]. Dies würde bedeuten, dass die Knochenzellen nicht adäquat auf Belastung reagieren und somit trotz bestehender Belastung ein Zustand der reduzierten Belastung entsteht.

Zusammenfassung

Die Festigkeit des Knochens richtet sich nach den Belastungen, welchen er ausgesetzt ist (Abb. 3). Schwerkraft und die durch den Muskelzug am Knochen bedingten Kräfte führen zu minimalen Verformungen des Knochens und Verschiebungen der intrakanalikulären Flüssigkeit. Osteozyten nehmen als Mechanosensoren diese Veränderungen wahr. Es folgt der Prozess der Mechanotransduktion, also die Umwandlung mechanischer Kräfte in biochemische Signale, und über die Transmission die Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten. Diese sind entscheidend für Veränderungen in Knochenmasse und Knochengeometrie, welche beide für die Knochenfestigkeit bestimmend sind. Übersteigt die Verformung des Knochens einen bestimmten Grenzwert, wird die Knochenfestigkeit durch Osteoblasten erhöht, sodass die Verformung wieder unter diesen Grenzwert fällt. Wird andererseits ein anderer, niedrigerer Grenzwert nicht regelmäßig überschritten, wird Knochen durch Osteoklasten abgebaut, sodass die Verformung wieder in einem Bereich zwischen den Grenzwerten liegt. Durch diese ständige Regulation, welche im Mechanostat-Modell von Harold

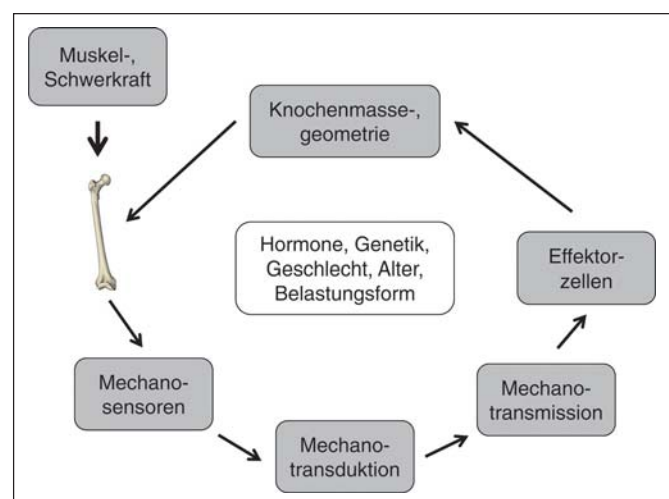


Abbildung 3: Schritte der Knochenadaptation an mechanische Belastungen und Faktoren, welche die Adaptation beeinflussen

Frost beschrieben wird, ist ein Maximum an Knochenfestigkeit bei gleichzeitigem Minimum an Masse und Gewicht gegeben. Es gibt aber verschiedene Faktoren, die ausschlaggebend dafür sind, wie sehr das Skelett auf mechanische Reize anspricht. Zu diesen zählen neben Genetik, Geschlecht und Alter auch die Belastungsform (Ausmaß der Belastung, Anzahl der Belastungszyklen, Belastungspausen etc.) sowie die hormonelle Situation.

■ Relevanz für die Praxis

1. Mechanische Belastung muss dynamisch sein, um osteoanabol zu sein; statische Belastung führt nicht zu den dafür nötigen Flüssigkeitsverschiebungen im intrakanalikulären System des Knochens.
2. Regelmäßige Belastungen müssen jenseits der Modell-Schwelle von etwa 1500 μ Strain liegen, um osteoanabol zu sein. Überschreiten die Belastungen auf den Knochen die Remodelling-Schwelle von etwa 800 μ Strain nicht regelmäßig, kommt es zum Knochenmasseverlust.
3. Der Muskelzug am Knochen und die Schwerkraft sind ausschlaggebend für die Effektivität der Belastung.
4. Intensität, Frequenz und Beschleunigung der Bewegung haben Einfluss auf die Veränderungen in Knochendichte und -geometrie.
5. Sexualhormone und deren Rezeptoren im Knochen modulieren ebenfalls die Reaktion der Knochenzellen auf mechanische Belastung.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, et al. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1594–601.
2. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, et al. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimate strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2281–9.
3. Bemben DA, Bemben MG. Dose-response effect of 40 weeks of resistance training on bone mineral density in older adults. *Osteoporos Int* 2011; 22: 179–86.
4. Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In: Recker RR (ed). *Bone histomorphometry: techniques and interpretation*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1983; 143–223.
5. Wolff H. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Hirschwald, Berlin, 1892.
6. Frost H. The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 305–16.
7. Weinstein RS. True Strength. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 621–5.
8. Rubin CT, Lanyon LE. Dynamic strain similarity in vertebrates; an alternative to allometric limb bone scaling. *J Ther Biol* 1984; 107: 321–7.
9. Burr DB, Milgrom C, Fyhrie D, et al. In vivo measurement of human tibial strains during vigorous activity. *Bone* 1996; 18: 405–10.
10. Fritton SP, McLeod KJ, Rubin CT. Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *J Biomech* 2000; 33: 317–25.
11. Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* 2007; 5: 464–75.
12. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech* 1994; 27: 339–60.
13. Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signalling in bone. *Gene* 2006; 367: 1–16.
14. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Loading and skeletal development and maintenance. *J Osteoporos* 2010; 2011: 786752.
15. Lu TW, Taylor SJ, O'Connor JJ, et al. Influence of muscle activity on the forces in the femur: an in vivo study. *J Biomech* 1997; 30: 1101–6.
16. Hamrick MW, Samadder T, Pennington C, et al. Increased muscle mass with myo-
- statin deficiency improves gains in bone strength with exercise. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 477–83.
17. Snow-Harter C, Bouxsein ML, Lewis BT, et al. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 761–9.
18. Wren TAL, Kim PS, Janicka A, et al. Timing of peak bone mass: discrepancies between CT and DXA. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 938–41.
19. Hsieh YF, Turner CH. Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 918–24.
20. Robling AG, Hinant FM, Burr DB, et al. Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1545–54.
21. Vainionpää A, Korpelainen R, Vihriälä E, et al. Intensity of exercise is associated with bone density change in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 455–63.
22. Ahola R, Korpelainen R, Vainionpää A, et al. Time-course of exercise and its association with 12-month bone changes. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009; 10: 138.
23. Ducher G, Bass SL, Saxon L, et al. Effects of repetitive loading on the growth-induced changes in bone mass and cortical bone geometry: a 12-month study in pre/peri- and postmenarcheal tennis players. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1321–9.
24. Chen JL, Yao W, Frost HM, et al. Bipedal stance exercise enhances antiresorption effects of estrogen and counteracts its inhibitory effect on bone formation in sham and ovariectomized rats. *Bone* 2001; 29: 126–33.
25. Saxon K, Turner CH. Low-dose estrogen treatment suppresses periosteal bone formation in response to mechanical loading. *Bone* 2006; 39: 1261–7.
26. Callewaert F, Sinnesael M, Gielen E, et al. Skeletal sexual dimorphism: relative contribution of sex steroids, GH-IGF1, and mechanical loading. *J Endocrinol* 2010; 207: 127–34.
27. Lanyon L, Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1937–47.

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

22.–24. November 2012



Abstracts der Posterpräsentationen

A. Pathophysiologie

Reduced Thymus Function and Accelerated T Cell Aging in Patients with Axial Spondylarthritis 01

C. Dejaco¹, W. Schwinger¹, A. Raicht¹, R. Husic¹, J. Fessler¹, C. Ammann²,
C. Duftner³, W. Graninger¹, M. Schirmer²

¹Medizinische Universität Graz (MUG); ²Medizinische Universität Innsbruck (MUI); ³BKH Kufstein

Objective To investigate thymic T cell output, senescence of circulating T cell subsets, and changes of T cell subsets in patients with axial spondylarthritis (aSpA). Results are compared with data from rheumatoid arthritis (RA) patients and healthy controls (HC).

Methods Patients with aSpA (n = 26; 26.9 % female, mean BASDAI 3.2 ± 2.1), RA (n = 20; 60.0 %, mean SDAI 10.2 ± 10.2), and HC (n = 24; 70.8 %) were prospectively enrolled. Naïve and memory CD4+ and CD8+ T cell subsets were isolated by MACS Technology. DNA was extracted by QIAamp DNA isolation kit. TREC analysis was performed with LC 480 Probes Master using established oligonucleotides as primers. Telomere length analysis was performed using LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I with published oligonucleotides as primers for telomere length or for the single copy gene 36B4 as normalizing sequence. The telomere length was calculated by comparison of sample result with a positive control with known telomere length (HEK293 with 5 kbp). FACS analyses were performed on fresh PBMCs in a separate cohort of 25 patients and 24 HC.

Results aSpA (median age 37.0, range 21.8–69.7 years) and RA (37.0, 21.4–73.6 years) patients did not differ from HC (35.3, 23.3–54.3 years) regarding age and disease duration (aSpA: mean 7.7 ± 6.8, RA 6.4 ± 5.1 years, each with p > 0.2). Percentages of circulating TH17, naïve CD45RA+, and memory CD45RO+ CD4+/CD8+ T cells as well as CD4+FOXP3+ T_{reg} cells did not differ between aSpA patients and healthy controls. Reduced thymus function as indicated by a lower TREC content in naïve CD3+CD4+CD45RA+ and CD3+CD8+CD45RA+ T cells was found in aSpA (median 483 copies/ng DNA, range 33–5033, and 462, 15–4467, respectively) and RA patients (355, 0–162,800, and 296, 0–71,800, respectively) compared to HC (2304, 0–64,444, and 2558, 0–103,091, respectively; p < 0.05 for comparisons between aSpA or RA patients and HC). Trends for an inverse correlation between TREC content in naïve CD4+ or CD8+ T cells and age were found among RA patients and HC (corrcoeffs ranging from –0.30 to –0.53, p < 0.2 for each analysis) but not among aSpA patients (corrcoeffs –0.01–0.07). Shortened telomeres were found in naïve CD45RA+CD4+ and CD8+ (6.24, 5.76–8.13, and 6.15, 5.33–7.56, respectively) as well as memory CD45RO+CD4+ and CD8+ T cell subsets (5.99, 5.51–8.46, and 6.21, 5.50–7.79, respectively) from aSpA patients compared to HC (CD4+CD45RA+: 7.17, 3.65–8.67; CD8+CD45RA+: 6.99, 3.83–8.47; CD4+CD45RO+: 6.99, 3.70–8.32; CD8+CD45RO+: 7.20, 3.87–8.06; p < 0.05 for each comparison) whereas differences between RA patients and HC concerning telomere length of T cell subsets did not reach statistical significance.

Summary/Conclusion Thymic T cell renewal is impaired in aSpA patients. Consequently, increased peripheral T cell turnover compen-

sates for failing thymus to maintain T cell homeostasis leading to accelerated telomere erosion and the accumulation of early aged T cells.

Senescent T Cells Promote Bone Loss in Rheumatoid Arthritis 02

J. Fessler, R. Husic, E. Lerchbaum, V. Schwetz, C. Stiegler, B. Obermayer-Pietsch, W. B. Graninger, C. Dejaco
Medizinische Universität Graz

Purpose To study the influence of aged CD28– T cells on systemic osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods Prospective, cross-sectional study on 100 patients with RA [mean age 61.9 (± SD 11.2), 75 % female, median time since diagnosis 162.4 (range 0–552) months, SDAI 12.7 (± SD 9.3), 81 % and 50 % received synthetic and/or biologic DMARDs, respectively; 24 % used corticosteroids, 16 % were treated with bisphosphonates]. Bone mineral density (BMD) was determined by lumbar spine (LS) and total hip DEXA and laboratory markers of bone metabolism included bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, osteoprotegerin, β-crosslaps, and soluble RANKL. PBMCs were retrieved at the same day of BMD measurement and were stained with anti-RANKL, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD45RO, and/or CD28 mAbs to measure surface expression of RANKL on T cells and to determine the prevalence of T cell subsets by flow cytometry. *In vitro* RANKL regulation assays were performed using human TNF-α (100 ng/ml), IL-6 (100 ng/ml), IL-15 (100 ng/ml), or solid-phase anti-CD3 (10 ng/ml).

Results A reduced BMD as determined by DEXA was found in 63 % of RA patients (13 % with osteoporosis, 50 % with osteopenia). The prevalence of aged CD4+CD28– and CD8+CD28– T cells inversely correlated with T scores of LS (corrcoeff = –0.235, p = 0.028, and corrcoeff = –0.266, p = 0.012, respectively) and hip (corrcoeff = –0.235, p = 0.025; corrcoeff = –0.253, p = 0.016, respectively). Patients with a T score below –1.0 tended to have higher prevalence of circulating CD4+CD28– [2.2 % (0.1–41.2) vs 0.5 % (0–17.6), p = 0.065] and CD8+CD28– T cells (44.8 ± 20.7 vs 37.4 ± 20.1, p = 0.134) than patients with normal bone mass. No association was found between frequencies of aged T cells and blood parameters of bone metabolism. RANKL expression was higher in CD4+CD28– T cells [3.8 (0.2–57.9)] compared to naïve CD4+CD28+CD45RA+ [2.2 (0.2–30.5), p < 0.001] and memory CD4+CD28+CD45RO+ [2.8 (0.2–38), p = 0.009] T cells. In the CD8+ T cell population surface expression of RANKL was higher on memory [4.4 (0.5–44.5)] compared to naïve [3.3 (0.5–41.3), p < 0.001] and aged T cells [(2.2 (0–20.1), p < 0.001]. In cell culture experiments IL-15 and anti-CD3 stimulation increased RANKL expression on all T cell subsets. IL-15 stimulation showed largest effects on memory CD4+ and CD8+ T cells (4.5-fold and 6-fold higher expression, respectively compared to unstimulated cells, p < 0.05) compared to aged (3.9-fold and 5-fold, respectively, p < 0.05) and naïve T cells (1.5-fold and 3.8-fold, respectively, p < 0.05). Also, activation by anti-CD3 had the largest effect on RANKL expression on memory CD4+ and CD8+ T cells (7.8-fold and 7.5-fold, respectively, p < 0.05) compared to naïve (5.2-fold and 4.7-fold, respectively, p < 0.05) and aged cell subsets (2.9-fold and 3.2-fold, respectively, p < 0.05). IL-6 and TNF-α had no effect on RANKL.

Conclusion Aged CD28⁺ T cells are linked with the occurrence of systemic bone loss in RA. Increased expression of RANKL on CD4⁺CD28⁺ T cells compared to other T cell subsets is compatible with direct stimulation of osteoclastogenesis by aged T cells in RA.

Sulphur Inhibits the Stimulation of Fibroblast-Like Synoviocytes from Osteoarthritis Patients in a 3-D Model 03

D. Sieghart¹, H. P. Kiener², G. Steiner^{1,2}, B. Kloesch¹

¹Ludwig-Boltzmann-Institut (LBI) für Rheumatologie und Balneologie, Wien-Oberlaa; ²Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien (MUW)

Objective Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative joint disease showing characteristic features like loss of cartilage, formation of osteophytes, and alteration of subchondral bone leading to joint impairment and pain. The pathogenesis of OA is still not fully understood. Fibroblast-like synoviocytes (FLS), located in the intimal lining layer of the synovial membrane, were shown to promote secondary synovitis by the release of proinflammatory cytokines and matrix-metalloproteinases (MMPs). Patients suffering from OA are frequently treated using sulphur baths but the reported effects have hitherto been controversial. The objective of this study was to analyze the anti-inflammatory potential of hydrogen sulphide (NaHS), an exogenous H₂S donor, on activated FLS cultured in a 3-dimensional micromass culture system.

Methods Primary cell lines derived from FLS of patients with OA were cultured in spherical extracellular matrix micromasses for 3 weeks, stimulated with Interleukin- (IL-) 1 β , and treated with NaHS. The micromass culture architecture was assessed by histological methods.

Results We observed the spontaneous formation of a compacted, lining layer-like architecture by OA-FLS as described previously [Kiener et al. 2010] for FLS of rheumatoid arthritis patients. Furthermore, clusters of elongated cells underneath the condensed cell layer were observed. Following stimulation with the proinflammatory cytokine IL-1 β , a cellular response, which included increased formation of a synovial lining layer, a lack of clustering, as well as increased globular shape of cells located in the stromal sublining, could be observed. Treatment with 1 mM NaHS partially inhibited structural changes caused by cell activation induced by IL-1 β .

Summary/Conclusion These preliminary data show that NaHS has the potential to inhibit the IL-1 β response of FLS suggesting cartilage protective effects of sulphur treatment that need to be elucidated in more detail.

mTOR Inhibition in Rheumatoid Arthritis – Another “Janus Paradox”? 04

T. Karonitsch^{1,2}, K. Dalwig², M. Glehr³, B. Niederreiter², C. W. Steiner², J. S. Smolen², H. P. Kiener², G. Superti-Furga¹

¹CeMM-Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences; ²Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; ³Univ.-Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, MUG

The mechanistic target of rapamycin (mTOR) is an evolutionarily conserved serine/threonine kinase that senses various environmental cues to control essential cellular processes, such as cytoskeletal reorganization, protein translation, autophagy, cell growth, and cell survival. Importantly, recent evidence indicates a critical role for mTOR in the regulation of the immune response. Inhibitors of mTOR (eg, rapamycin) are used for the prevention of allograft rejection and have been evaluated as a therapeutic in inflammatory diseases. So far, only one clinical trial examined the efficacy of mTOR inhibition in patients with rheumatoid arthritis (RA). Inhibition of mTOR ameliorated arthritis severity but resulted in an increase of parameters of inflammation such as the erythrocyte sedimentation rate (ESR). These results suggest a complex role for mTOR in chronic inflammatory

diseases, especially in RA. In order to assess mTOR activity in RA synovitis, synovial tissue samples of RA patients were stained with phosphospecific antibodies to mTOR and 2 well-known mTOR canonical substrates, S6 and 4E-BP. In rheumatoid synovial tissues, mTOR, 4E-BP, as well as S6 were found to be phosphorylated. Strikingly, all 3 phosphoproteins were preferentially expressed in fibroblast-like synoviocytes (FLS), most prominently in FLS of the hyperplastic synovial lining layer. To explore the functional significance of mTOR activation in RA synovitis we used a simplified, 3-dimensional (3D) *in vitro* model of the synovial tissue. RA-FLS were resuspended in a preformed extracellular matrix (ECM). Subsequently, the FLS/ECM mixture was cultured as a floating sphere. In this model system, FLS spontaneously establish a cellular architecture that strikingly resembles the *in vivo* situation of the synovial tissue. As described, stimulation of the 3D cultures with the proinflammatory cytokine TNF resulted in the hyperplasia of the lining layer at the surface of the spheres. Strikingly, treatment of the 3D cultures with Torin-1, a well-known inhibitor of mTOR, prevented TNF-induced lining layer hyperplasia, suggesting a role for mTOR in the inflammatory remodelling of the synovial tissue. Analyses of supernatants revealed that the combined treatment of cultures with TNF and Torin-1 resulted in increased production of IL-6 as well as IL-8 when compared to cultures that were solely exposed to TNF. These studies provide insight into the regulatory circuits that determine the synovial mesenchymal tissue response to inflammation and suggest a multifaceted role for mTOR in arthritis. Further, these studies may reveal a target for the therapeutic intervention in patients with RA.

Mice Deficient for Regulatory T Cells Develop Systemic Lupus-Like Disease 05

G. Stummvoll¹, E. N. Hadaschik², H. Leiss¹, B. Niederreiter¹, W. Ulrich³, J. S. Smolen¹, G. H. Stummvoll¹

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; ²Dermatologie, Universität Heidelberg, Deutschland; ³Pathologie, KH Hietzing, Wien

Objective CD4⁺FoxP3⁺ regulatory T cells play an important role in maintaining tolerance to self-antigens. In human SLE, both the absolute numbers and the functionality of these cells are reduced and correlate inversely with disease activity. Scurfy mice do not express FoxP3 and thus do not have CD4⁺FoxP3⁺ T_{reg} function. We here show that T_{reg}-deficient Scurfy mice develop systemic lupus-like disease.

Methods 9 Scurfy and 9 matched controls (C57Bl/6) were analyzed at 4–5 weeks of age. We measured ANA and serum anti-dsDNA-abs by immunofluorescence and ELISA, respectively. Specimen of inner organs (lung, kidney, intestines, heart, liver, spleen) were stained with H/E or PAS (for kidneys), respectively, and analyzed for signs of inflammation by a blinded pathologist (W. U.). In addition, we also analyzed joints for occurrence of arthritis by staining with H/E (overview), tolloidin blue (cartilage), and TRAP (osteoclasts). Immunohistochemistry allowed for further analysis of the cellular composition of the inflammatory infiltrate. Finally, joint pathology was quantified by image analysis systems (Osteomeasure and HistoQuest, respectively).

Results All mice were positive for ANA and anti-dsDNA-abs. In line with the literature, all Scurfy but no control developed pneumonitis with perivascular and peribronchial infiltrates (6 out of 6 vs 0 out of 6, $p = 0.0022$). Interestingly, all but one Scurfy mouse (but no control) developed mesangial-proliferative glomerulonephritis comparable to lupus nephritis WHO2 [8 out of 9 Scurfy (88.9 %) vs 0/6 (0 %) of controls, respectively, $p = 0.0014$]. In line with the hypothesis of an increased, generalized immune reaction, we found germinal center hyperplasia as well as lymphocyte-depleted mantle zones and parafollicular areas in Scurfy spleens, but not in controls. There were no signs of inflammation in the liver, large intestines, or the heart (not shown). Compared to matched controls, Scurfy mice showed increased cartilage degradation indicated by the increased ratio of destained/normal cartilage area (0.050 ± 0.009 vs 0.018 ± 0.003 , $p = 0.004$, t-test). Despite their low age at time of analysis, all (9 out of 9) Scurfy mice had developed pannus-like inflammatory infiltrates

within the tarsal and metatarsal joints (mean area $0.38 \pm 0.25 \text{ mm}^2$), while wild-type controls did not ($p < 0.0001$). There were no osteoclasts within the joint space and, consecutively, no erosions detectable. Besides fibroblasts, the inflammatory infiltrate consisted mainly of CD3+ T lymphocytes (13 %) and < 3 % neutrophils and macrophages.

Conclusion T_{reg} -deficient Scurfy mice develop systemic lupus-like disease characterized by typical auto-abs, organ involvement, and non-erosive arthritis. Our observations foster the hypothesis that CD4+FoxP3+ T_{reg} are crucial for maintaining peripheral tolerance and that a lack of their function can lead to SLE.

Changing ANCA Spectrum Associated with Cocaine Abuse Challenges the Differential Diagnosis of Vasculitis

06

S. Eder¹, A. M. Hummel², U. Specks²

¹Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; ²Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Background Testing for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is well established in the diagnostic evaluation of patients suspected of having vasculitis because ANCA reactivity with proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO) have a high positive predictive value for the ANCA-associated vasculitides, granulomatosis with polyangiitis (GPA, former Wegener's), and microscopic polyangiitis (MPA). However, prescription drugs as well as illegal street drugs can induce ANCA and clinical pathology that mimic GPA and MPA. The presence of ANCA reacting with human neutrophil elastase (HNE) is found in most patients with cocaine-induced midline destructive lesions (CIMDL) and drug-induced vasculitis syndromes, whereas patients with GPA and MPA do not have HNE-ANCA. Patients with CIMDL were also usually MPO-ANCA negative. In recent years, street cocaine has increasingly been adulterated with the antihelminthic drug levamisole, and a broader autoantibody spectrum as well as more systemic clinical pathologies have been reported in cocaine abusers. Our study was conducted to determine whether there has been an identifiable shift in ANCA reactivity in serum samples from cocaine abusers over the course of the last decade.

Methods Multi-modality ANCA-testing by capture enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), direct ELISAs, and indirect immunofluorescence was performed for HNE-ANCA, PR3-ANCA, and MPO-ANCA. 135 samples from 122 patients had been submitted to our laboratory for HNE-ANCA testing in order to differentiate cocaine-induced pathology from classic ANCA-associated vasculitis. 74 patients with at least one positive HNE-ANCA test result between 1999 and 2011 were included in this study. Additionally, the analytical sensitivity for different ANCA detection methods was analyzed.

Results Among HNE-ANCA positive samples the reactivity with MPO changed dramatically in the last decade. All samples collected

from 1999 to 2008 were negative for MPO-ANCA. However, in 2009, 2 of 5 (40 %) samples were MPO-ANCA positive, 15 of 15 (100 %) in 2010, and 10 of 13 (77 %) in 2011. A gradual increase in PR3-ANCA positivity was also noted. Between 1999 and 2006, 66 % of samples were PR3-ANCA positive, with a slight increase to 80 % in 2007 and 2008 and another rise to 85 % in 2010 and 2011 (**Figure 1**). Evaluation of immunofluorescence pattern on slides with ethanol-fixed neutrophils showed that a perinuclear staining pattern predominates in HNE-ANCA positive samples (71 %). In 2010 and 2011, all samples displayed a pANCA pattern. Comparison of the different methods showed that none of the methods identified all samples with detectable ANCA.

Conclusion Coinciding with the emergence of levamisole as adulterant of street cocaine, serum samples from cocaine abusers with clinical pathology have become increasingly pANCA and MPO-ANCA positive, whereas MPO-ANCA negativity was the norm previously. This complicates the differential diagnosis of systemic vasculitis, particularly since the clinical spectrum associated with cocaine abuse has also changed from previously predominant CIMDL to a more systemic vasculitis mimic. HNE-ANCA remain a differentiating marker. To obtain optimal sensitivity, different ANCA testing modalities should be applied for every target antigen in parallel.

PI3-Kinase Controls Inflammatory Bone Destruction by Regulating the Osteoclastogenic Potential of Myeloid Cells

07

S. Blüml, G. Schabbauer, M. Friedrich, A. Puchner, V. Saferding, E. Sahin, B. Niederreiter, J. Smolen, K. Redlich
Medizinische Universität Wien

Objective Local bone destruction in rheumatoid arthritis, psoriasis arthritis, or ankylosing spondylitis is a serious health burden and the major cause of disability and severely reduced quality of life in these diseases. This damage to the bony structures is exclusively mediated by a special cell type, the osteoclast (OC). Therefore, it is important to understand factors and pathways regulating the generation of OCs under inflammatory conditions. As PTEN is a lipid phosphatase and one of the main antagonists of the PI3-kinase, we analyzed the impact of the PI3-kinase/PTEN axis on OC generation and bone biology in an animal model of inflammatory bone loss.

Methods We induced osteoclastogenesis in wt and PTEN-deficient bone marrow cells and measured the generation of OCs, their resorptive capacity, and induction of OC differentiation markers *in vitro*. Moreover, we analyzed mice with a monocyte/macrophage-specific deletion of PTEN (myeloid-specific PTEN^{-/-}) by bone histomorphometry and crossed these mice into hTNFtg animals.

Results We show that myeloid-specific PTEN^{-/-} mice have increased osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo* when compared to wild-type animals. However, under non-inflammatory conditions, enhanced osteoclastogenesis did not result in systemic bone loss *in vivo*. However, when we crossed myeloid-specific PTEN^{-/-} into hTNFtg mice, we found significantly decreased grip strength scores in myeloid-specific PTEN^{-/-}/hTNFtg mice compared to wt hTNFtg mice. Joint swelling scores, however, were not different between both groups. In line, myeloid-specific PTEN^{-/-}/hTNFtg mice displayed enhanced local bone destruction as well as OC formation in the inflamed joints, whereas the extent of synovial inflammation was not different between the groups. Analysis of the synovial membranes of wt and myeloid-specific PTEN^{-/-} animals revealed similar relative compositions of the cellular infiltrate including macrophages, which serve as OC precursors. This suggests that increased capacity for osteoclastogenic differentiation rather than enhanced recruitment of precursor cells is responsible for the enhanced local generation of OCs.

Summary/Conclusion Taken together, these data demonstrate that sustained PI3-kinase activity in myeloid cells specifically elevated the osteoclastogenic potential of these cells, leading to enhanced inflammatory local bone destruction. Therefore, targeting the PI3-kinase pathway therapeutically may be especially useful for the prevention of structural joint damage.

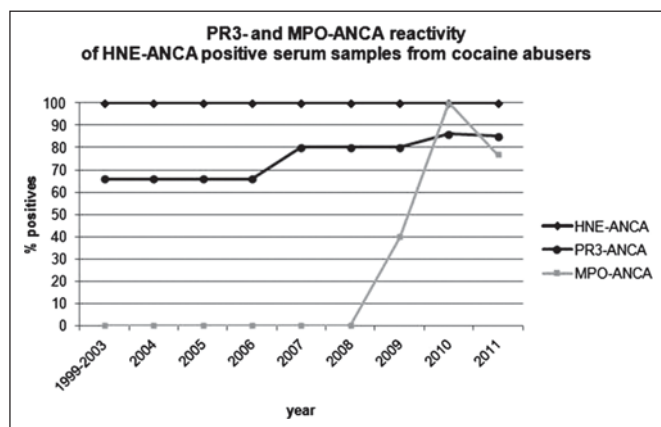


Figure 1: Eder S, et al. (# 06). ANCA reactivity with specific target antigens of serum samples from patients with cocaine-induced clinical pathology mimicking systemic vasculitis syndromes. The emergence of MPO-ANCA positivity coincides with the emergence of levamisole adulteration of street cocaine.

Analysis of Biological Functions of TNFR2

08

S. Blüml, N. Binder, B. Niederreiter, G. Superti-Furga, J. Smolen, K. Redlich

Medizinische Universität Wien

Objective The role of TNF in the induction and maintenance of human rheumatoid arthritis is well established. In contrast, the roles of its 2 receptors, especially of TNFR2, are not sufficiently understood. We have previously observed that lack of TNFR2 on hematopoietic cells leads to increased osteoclastogenesis *in vitro* and also *in vivo* in a TNF-dependent model of arthritis. It is therefore important to define specific functions of TNFR2, with respect to target genes and signalling cascades initiated by TNFR2. Here we investigated the role of TNFR2 on osteoclast precursor cells.

Methods/Results To study the function of TNFR2, we used osteoclast precursor cells (pOC) lacking TNFR1, leaving TNFR2 as the only TNF receptor expressed on these cells. We show that stimulation of TNFR2 with soluble TNF is not sufficient to induce activation of MAP-kinases p38, ERK1/2, or AKT/PKB. However, cross-linking TNF, thereby mimicking membrane-bound TNF, which has been reported to be a ligand for TNFR2, did lead to activation of ERK1/2 as well as AKT/PKB. In addition crosslinked TNF but not soluble TNF induces TNF mRNA in pOC lacking TNFR1. To obtain information on the global transcriptional response initiated by TNFR2, osteoclast precursors lacking TNFR1 were stimulated with soluble as well as crosslinked TNF, RNA was isolated and analysed by microarray. Thereby, we obtained a list of approximately 50 genes specifically induced via TNFR2, including chemokines, surface receptors, and many others.

Summary/Conclusion We show here that TNFR2 is capable of transmitting a TNF-dependent signal independent of TNFR1. We furthermore characterize a TNFR2-specific gene signature, which sheds light on the biological functions of TNFR2.

CD11c+ Dendritic Cells Play an Important Proinflammatory Role in Inflammatory Arthritis

09

A. Puchner, S. Blüml, H. Leiss, V. Saferding, K. Redlich

Medizinische Universität Wien

Background/Purpose Dendritic cells (DCs) play an important role in bridging the innate and the adaptive immune response by serving as antigen-presenting cells and are therefore implicated in the initiation of chronic autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis. Using the K/BxN serum transfer arthritis, a model of human rheumatoid arthritis which depends only on the innate immune system, allowed us to investigate the innate role of dendritic cells in inflammatory arthritis.

Methods K/BxN serum transfer arthritis was induced in CD11c-diphtheria toxin receptor (DTR) transgenic mice, which express the human diphtheria-toxin receptor under the CD11c promoter. This allows for specific depletion of CD11c+ cells by administration of diphtheria toxin (DT). DT or PBS were given on day -1, 3, 6, and 9, and the severity of arthritis was determined clinically and histologically. In addition, serum transfer arthritis was induced in wild-type animals who also received DT.

Results Efficient depletion of DCs from the spleen after injection of DT was confirmed by flow cytometry and histological analysis. Clinical scores of arthritis showed that CD11c-DTR transgenic mice had significantly reduced paw swelling and loss of grip strength compared to PBS-treated animals. In contrast, wild-type animals receiving DT showed identical clinical signs of arthritis as PBS-treated animals, excluding unspecific effects of DT in mice. Histological analysis found that CD11c-DTR transgenic mice that had received DT displayed decreased synovial inflammation and a trend towards reduced local bone destruction.

Conclusion These data show that dendritic cells are involved in innate reactions leading to inflammatory arthritis and suggest that dendritic cells could be an important target for rheumatoid arthritis therapy.

The Integrin-Linked Kinase Is Upregulated in the Rheumatoid Synovium in a TNF-Dependent Manner

10

J. Grisar, L. Amoyo, B. Niederreiter, G. Steiner, K. Redlich, J. S. Smolen

Medizinische Universität Wien

Objectives The integrin-linked kinase (ILK) is known to play a pivotal role in various processes involving connection of integrins to the actin cytoskeleton. The activity of this kinase is mainly perpetuated by phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Due to its function and the pathways involved, we studied the ILK in both human RA and an animal model of inflammatory arthritis.

Methods The expression of ILK was quantified by immunohistochemistry in human synovial tissue specimen of RA and OA patients as well as in specimen of the hind limb paws of TNF transgenic (tg) mice and wild-type (WT) mice using a 5-point scale. Moreover, both the mRNA and protein expression of ILK in response to TNF was studied in human RA fibroblast-like synoviocytes (FLS) using real-time PCR and Western Blot technique.

Results The expression of ILK was increased in both the human RA (3.5 ± 0.2) and murine arthritis (3.7 ± 0.2) synovial lining when compared to OA (0.3 ± 0.3 , $p < 0.002$) and WT (2.0 ± 0.4 , $p < 0.02$), respectively. Similar findings were observed for the endothelial cells within the synovial membrane (3.3 ± 0.2 in RA vs 1.8 ± 0.3 in OA, $p < 0.01$; 3.8 ± 0.2 in TNF tg mice). Both the amount of ILK mRNA (1.27 ± 0.07 -fold, $p < 0.02$) as well as the protein expression of RA-FLS (2.03 ± 0.33 -fold, $p < 0.02$) increased significantly when stimulated for 24 hours with TNF.

Conclusions ILK is highly upregulated in the rheumatoid synovial membrane and in the lining and the endothelium in particular. In RA-FLS, this upregulation was also observed to be TNF-driven. Our findings make ILK a potential interesting candidate to intervene the disease course in future.

Characteristics of Arthritis in a Model for Systemic Lupus: Involvement of Joints, Inner Organs and Course of Autoantibodies in Pristane-Induced Lupus

11

H. Leiss¹, B. Niederreiter¹, T. Bandur¹, B. Schwarzecker¹, S. Blüml¹, G. Steiner¹, W. Ulrich², J. Smolen¹, G. Stummvoll¹

¹Medizinische Universität Wien; ²KH Hietzing, Wien

Objective Arthritis is frequently seen in human lupus, but rarely in lupus models. Pristane-induced lupus (PIL) can be induced in various strains such as BALB/c and C57Bl/6. We herein characterize clinical and histological features of arthritis in the context of systemic lupus and provide a prudent comparison with models of rheumatoid arthritis (RA).

Methods 57 BALB/c received pristane and were analyzed for serum autoantibodies (anti-chromatin, -histone, -Sm), as well as for clinical features and histopathology of joints, lungs, and kidneys. Joint pathology was quantified by image analysis and tissue cytometry. 10 C57Bl/6 mice and historical groups of 2 different RA models were analyzed accordingly.

Results In BALB/c, clinical arthritis started at 3 months, occurred finally in 79 % of PIL (but not in controls, $p < 0.001$), and correlated with areas of inflammation, erosion, cartilage damage, osteoclast numbers, and total severity score (for all: $r > 0.7$, $p < 0.001$). After 8 months, 58 % of PIL (but no controls, $p < 0.001$) had mild-erosive arthritis. In contrast to RA, the most frequent inflammatory cell type of the pannus was granulocytes (17.7 %). PIL had lower numbers of osteoclasts, erosions rarely affected both layers of the cortical bone, and there was no progression to complete joint destruction (even after 1 year of observation). Serum auto-abs preceded arthritis and became significantly elevated in all PIL. Affected joints showed increased deposits of IgG (and IgM) within the inflammatory tissue, indicative for an antibody-mediated process. All PIL mice with arthritis also had pulmonary (100 %) and renal (46 %) lupus. In contrast to BALB/c, Bl/6 mice did not develop any signs of arthritis.

Conclusion PIL in BALB/c mice is characterized by severe organ involvement, typical auto-abs, and a mild-erosive arthritis with similarities, but also with distinct differences to RA. PIL may help to study arthritis along with other key features of SLE after therapeutic interventions or in knockout models based on a BALB/c, but not on a Bl/6 background.

Antinukleäre Antikörper (ANA) bei Patienten unter Therapie mit TNF- α -Hemmern 12

J. Eibl, W. Klotz, M. Herold

Rheumalabor, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel TNF- α -Blocker werden seit Beginn des vergangenen Jahrzehnts vermehrt in der Therapie chronisch entzündlich rheumatischer Erkrankungen (rheumatoide Arthritis [RA]; Spondylarthritis [SpA], Psoriasisarthritis [PsA]) eingesetzt. In den vergangenen Jahren wurde die Indikation für eine entsprechende Therapie auch auf andere rheumatische Erkrankungen wie Psoriasisarthritis (PsA) und Spondylarthropathie (SpA) erweitert. Während der Therapie mit TNF-Hemmern werden auch immunologische Begleitphänomene in Form von vermehrter Bildung von antinukleären Antikörpern (ANA) beobachtet. Das Ziel dieser Studie war es, durch retrospektive Überprüfung von Patienten unter Anti-TNF-Therapie das Auftreten von ANA bei Patienten mit unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen zu untersuchen.

Methoden Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Fallkontrollstudie. Es wurden 117 Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten unter Anti-TNF-Therapie standen, mit indirekter Immunfluoreszenz auf HEP-2-Zellen auf das Vorhandensein von ANA überprüft. Eingeschlossen wurden Patienten mit den Diagnosen chronische Polyarthritis (n = 83), Spondylarthritis (n = 26) und Psoriasisarthritis (n = 8).

Resultate Bei 24 Patienten ließen sich bereits vor Therapiebeginn als positiv zu bewertende ANA-Titer bestimmen, zum überwiegenden Teil bei Patienten mit cP (n = 22) versus bei jeweils einem mit PsA bzw. SpA. Von den übrigen 93 Patienten entwickelten unter Anti-TNF-Therapie 31 einen Anstieg der ANA-Titer (entweder von negativen Werten auf über 1:100 oder zumindest ein Anstieg um 2 Titerstufen), davon 19 mit der Diagnose RA (22,9 %), 3 mit PsA (37,5 %) und 9 mit SpA (34,6 %). Die Immunfluoreszenzmuster präsentierten sich homogen (n = 20, 64,5 %), gemischt homogen und feingesprenkelt (n = 8, 25,8 %), feingesprenkelt (n = 2, 6,4 %) und nukleolär (n = 1, 3,2 %). Der mediane Zeitabstand zum Behandlungsbeginn betrug 33 Wochen, mit einem Minimum von 4 Wochen und einem Maximum von 308 Wochen. Alle in Österreich verfügbaren TNF- α -Blocker kamen zum Einsatz (Adalimumab, n = 39; Etanercept, n = 29; Infliximab, n = 27; Golimumab, n = 9; Certolizumab, n = 1). ANA wurden bei 15 mit Infliximab behandelten Patienten induziert (55,5 %), bei 11 mit Adalimumab behandelten Patienten (28,2 %), bei jeweils einem mit Etanercept (3,4 %) und Golimumab (11,1 %) behandelten Patienten und bei dem einzelnen Patienten unter Certolizumab-Therapie. Ein Patient wurde beobachtet, der unter Anakinra (einem IL1-Rezeptorantagonisten) ANA entwickelte und unter Anti-TNF-Therapie messbare Titer beibehielt. Es wurden 13 Therapiewechsel bei ANA-positiven Patienten beobachtet, bei 10 ließ sich keine Änderung der ANA-Titer feststellen. Bei 2 Patienten sanken die Werte, stiegen dann jedoch wieder an. Nur bei einem Patienten ging nach Therapiewechsel der Titer dauerhaft zurück. Kein Patient mit neu gebildeten ANA entwickelte eine zusätzliche Autoimmunerkrankung wie zum Beispiel einen medikamentös induzierten Lupus.

Schlussfolgerung Inzidenz und Anstieg von ANA-Titern unter Anti-TNF-Therapie sind bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen

vergleichbar, scheinen jedoch unterschiedlich bei mit verschiedenen Präparaten behandelten Patienten.

Involvement of the Nucleic Acid Recognizing Toll-Like Receptors TLR7 and TLR9 in the Pathogenesis of Erosive Arthritis 13

G. Steiner¹, S. Herman², A. Fischer², C. Böhm², M. Koenders³, W. van den Berg³, G. Steiner²

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; ²Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; ³Dept. of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands

Background The pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is a complex process driven by autoimmune processes that are triggered by still poorly understood mechanisms. Inappropriate release and insufficient removal of intracellular molecules by the phagocytotic system have been suggested to trigger arthritogenic autoimmune reactions. Potential involvement of Toll-like receptor (TLR) 4 has been shown in several studies while the role of the nucleic acid recognizing TLR7 and TLR9 is less clear. Remarkably, in rats with pristane-induced arthritis (PIA) disease can be transferred by T cells in the presence of antigen-presenting cells that are pre-activated with TLR7 or TLR9 agonists [1].

Objective To study the role of TLR7 and TLR9 in the pathogenesis of inflammatory erosive arthritis by antagonizing these TLRs in 2 different disease models, pristane-induced arthritis (PIA) and the KRN serum transfer model.

Methods Arthritis was induced in DA rats by subcutaneous injection of the mineral oil pristane, and in C57Bl/6 mice by injection of arthritogenic KRN serum. Immunoregulatory oligodeoxynucleotide (ODN) sequences (IRS) selectively antagonizing TLR7 or TLR9 were applied twice a week either subcutaneously (PIA) or intra-peritoneally (KRN). A non-inhibitory ODN was used as control. PBS served as placebo. Weight changes were monitored during the experiment and arthritis was scored using established scoring systems. The amount of inflammation and bone erosion was quantified by histology and TRAP staining. Cytokines were measured in serum and cell culture supernatants by ELISA.

Results While the TLR7 inhibitor IRS681 and the control ODN showed no effect on arthritis development and severity, the TLR9 antagonist IRS869 reduced arthritis severity significantly (p < 0.05) by approximately 40 %. Remarkably, bone erosion was almost completely abolished (p < 0.01), whereas it appeared even moderately aggravated (p < 0.05) in animals treated with IRS681, in which also the acute disease phase was prolonged. Furthermore, serum levels of IL-6 were significantly reduced in IRS869-treated animals. However, these effects were only seen when the inhibitor was applied before disease onset. Moreover, and in line with this observation, neither inhibitor affected arthritis onset and severity in the serum transfer model which is independent of the adaptive immune system.

Summary/Conclusion The TLR9 inhibitor significantly reduced inflammation and bone erosion in PIA which is driven by autoimmune processes, but not in the KRN serum transfer model that reflects the late effector phase of erosive arthritis. Therefore, these results suggest important involvement of the DNA (CpG) recognizing TLR9 in the initiation of autoimmune arthritis whereas nucleic acid-binding TLRs do not seem to play a major role in the later phases of the disease. Antagonizing TLR9 in human RA may therefore show beneficial effects only in the very earliest phase of the disease.

References:

1. Hoffmann MH, Skriner K, Herman S, et al. Nucleic acid-stimulated antigen-presenting cells trigger T cells to induce disease in a rat transfer model of inflammatory arthritis. *J Autoimmun* 2011; 36: 288–300.

B. Kinderreumatologie

Biomarker of Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) 14

J. Brunner¹, T. Giner¹, G. Weiss², D. Fuchs³

¹Department Kinder- und Jugendheilkunde, ²Department Innere Medizin und ³Biologische Chemie, Biozentrum, MUI

Background Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a relevant autoimmune disease in children. T cells, B cells, and damage-associated molecular patterns (DAMPs) are involved in the pathogenesis of the disease. Biomarkers for JIA and its subtypes are not established. Proinflammatory pathways activate enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) which enhances tryptophan (Trp) conversion to kynurenine (Kyn). Thus, in conditions of chronic immune activation reduced Trp availability and production of Kyn and its downstream metabolites may inhibit cell proliferation. In rheumatoid arthritis (RA) Trp concentrations are lower in patients than in controls and the Kyn/Trp ratios are higher and correlate with neopterin concentrations [1–3].

Methods In this study, Trp and Kyn metabolism was investigated in children with JIA and compared to serum neopterin concentrations. 54 sera of 25 JIA patients and 10 samples of synovial fluid were examined with HPLC (Trp and Kyn) and ELISA (Neopterin, BRAHMS, Hennigsdorf, Germany). 18 sera from 18 children with non-inflammatory diseases were used as controls.

Results Trp in the sera of patients was mean $57.2 \pm SD 19.0 \mu\text{mol/l}$ and Kyn was mean $2.40 \pm SD 0.81 \mu\text{mol/l}$. Serum neopterin was $5.69 \pm SD 1.72 \text{ nmol/l}$. In the synovial fluid, neopterin was mean $10.5 \pm SD 7.41 \text{ nmol/l}$, Trp was $36.7 \pm SD 17.4 \mu\text{mol/l}$, and Kyn was $2.13 \pm SD 0.75 \mu\text{mol/l}$. In control patients, neopterin was $6.93 \pm SD 3.10$, Trp was $57.6 \pm SD 14.8$, and Kyn was $2.60 \pm SD 1.60 \mu\text{mol/l}$.

Conclusion Serum Trp concentrations showed no relevant difference in JIA patients vs controls. IDO activity reduces Trp primarily in the synovial fluid in JIA patients.

References:

- Schroeksnadel K, Kaser S, Ledochowski M, et al. Increased degradation of tryptophan in blood of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1935–9.
- Fagerer N, Arnold M, Bernatky G, et al. Expression of neopterin and chemokines in rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Pteridines* 2011; 22: 7–12.
- Kurz K, Herold M, Winkler C, et al. Effects of adalimumab therapy on disease activity and interferon- γ -mediated biochemical pathways in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2011; 44: 235–42.

Adalimumab zur Behandlung juveniler Uveitis 15

A. Skrabl-Baumgartner¹, B. Langner-Wegscheider²

¹Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und ²Universitäts-Augenklinik, MUG

Ziel Nicht-infektiöse chronische Uveitiden haben ein hohes Komplikationsrisiko, einschließlich Erblindung. Steroide und Immunsuppressiva sind oftmals unzureichend wirksam. Da bei diesen Patienten erhöhte Tumornekrosefaktor- α -Spiegel im Serum und Kammerwasser nachweisbar sind, wurden Anti-TNF- α -Therapeutika erfolgreich eingesetzt. Unsere Erfahrung zum Einsatz von Adalimumab bei juveniler anteriorer Uveitis ist Gegenstand nachfolgender retrospektiver Analyse.

Methoden 13 Patienten (4–22 J) mit visusbedrohender anteriorer Uveitis wurden mit Adalimumab behandelt und über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. 10 Patienten hatten eine juvenile idiopathische Arthritis, 3 hatten keine assoziierte Erkrankung. 5 Patienten hatten einen bilateralen Befall, 8 einen unilateralen. Alle erhielten Adalimumab in der Standarddosierung ($24 \text{ mg/m}^2 \text{ KO } 2 \times \text{ wöchentlich, max. } 40 \text{ mg}$). Alle Patienten hatten zu Beginn topische und/oder systemische Steroide und zumindest ein Immunsuppressivum. 2 Patienten waren zuvor mit Etanercept behandelt worden.

Ergebnisse 15/19 (79 %) betroffene Augen zeigten eine Verbesserung, 4/19 (21 %) blieben unverändert. Keines zeigte eine Verschlechterung.

Eine Vollremission erreichten 13/19 (68 %) Augen, davon 12 nach einem Monat. Nach 12 Monaten waren noch 10/13 Patienten unter Adalimumab. Gründe für den Therapieabbruch waren unzureichendes Ansprechen in 2 Fällen und eine schwere lokale anaphylaktische Reaktion in einem Patienten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Im Einklang mit den bisherigen Erfahrungen zeigen unsere Daten, an einer ähnlich großen Kohorte, eine gute Effektivität von Adalimumab bei juveniler standardtherapierefraktärer Uveitis, mit raschem Therapieansprechen bei guter Verträglichkeit. Dies unterstützt die Notwendigkeit einer raschen Zulassung des Medikamentes in dieser Indikation.

Infliximab – eine Therapieoption bei generalisierter Psoriasis pustulosa 16

A. Skrabl-Baumgartner¹, J. Jahnel¹, W. Weger²

¹Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und ²Univ.-Klinik für Dermatologie, MUG

Ziel Die Psoriasis pustulosa generalisata ist eine schwere, potenziell lebensbedrohliche Systemerkrankung unbekannter Ursache. Triggerfaktoren sind Infekte, Medikamente und Steroidentzug. Eine Standardtherapie existiert nicht. Neue pathogenetische Kenntnisse zeigen die zentrale Rolle von TNF- α . Basierend auf einer einzelnen Kasuistik [1] über den positiven Einsatz von Infliximab berichten wir über einen weiteren Fall.

Methoden Ein 9-jähriger Knabe mit lokalisierter Psoriasis pustulosa wurde wegen akuter Verschlechterung des Hautbildes unter lokaler Steroid- und UVB-311-Behandlung an die Kinderklinik zur Einleitung einer systemischen Therapie mit Methotrexat (MTX) zugewiesen. Unter $10 \text{ mg/m}^2 \text{ KO } 1 \times \text{ wöchentlich s.c.}$ kam es zu einer geringen Besserung. In der Folge akquirierte der Patient mehrere Infekte (Rotavirus-assoziierte Enteritis und Zytomegalie), weswegen die Therapie unterbrochen werden musste. Nach antiviraler Therapie wurde mit steroidhaltigen Externa therapiert, was zu keiner Besserung führte. Ein neuerlicher Therapieversuch mit MTX ($15 \text{ mg/m}^2, 1 \times \text{ wöchentlich s.c.}$) war ohne Erfolg. In weiterer Folge entwickelte sich eine schwere exsudative Krankheitsform mit über 90 % Befall des Integuments mit stark beeinträchtigtem Allgemeinzustand mit hohem Fieber und deutlich erhöhten Entzündungsparametern. Basierend auf einer Kasuistik und aufgrund der Notwendigkeit, ein rasch wirksames Medikament einzusetzen, wurde eine Therapie mit Infliximab (5 mg/kg KG) additiv zu MTX begonnen.

Ergebnisse Es zeigte sich ein dramatischer Response auf Infliximab mit Sistieren der Allgemeinsymptome innerhalb von 24 Stunden und ein völliges Abklingen der Hautveränderungen innerhalb einer Woche. Unter 8-wöchiger Gabe von Infliximab und Weiterführung von Methotrexat ist der Patient seit 22 Monaten erscheinungsfrei. Nebenwirkungen sind bisher nicht beobachtet worden.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Unser Fallbericht zeigt, dass Infliximab eine Therapieoption bei dieser schweren Systemerkrankung ist. Im Unterschied zu Pereira Fall [1], bei dem unter Infliximab-Monotherapie ein Wirkverlust nach 2 Monaten auftrat, ist unser Patient bisher in anhaltender Remission, was möglicherweise auf die kombinierte Gabe von Infliximab und Methotrexat zurückgeführt werden kann.

Literatur:

Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, et al. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology* 2006; 213: 350–2.

Panarteriitis nodosa (PAN) – Immunsuppression und Plasmaseparation. Zwei Fälle im Kindes- und Jugendalter 17

W. Emminger¹, M. Aringer², W. Rebhandl³, J. Burtcher³, T. Paternostro-Sluga⁴, T. Barisani⁵, N. Schwarzenbrunner⁶, G. Amann⁷, D. Csaicsich¹, S. Fodor¹

¹Abt. für Pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, ²Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik

für Innere Medizin III, ³Abt. für Kinderchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, ⁴Univ.-Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation und ⁵Univ.-Klinik für Augenheilkunde, MUW; ⁶Abt. für Kinder- und Jugendheilkunde, KH Wels-Grieskirchen; ⁷Inst. für Pathologie, MUW

Hintergrund Die juvenile Panarteriitis nodosa (PAN) ist eine schwere systemische Vaskulitis der mittelgroßen und bei Kindern oft auch der kleinen Gefäße. Wir beschreiben 2 Fälle – einen aus dem Jahr 2005 und einen aus dem Jahr 2012 – und den klinischen Verlauf unter 2 verschiedenen Therapiestrategien.

Ein 10 Jahre alter Knabe mit anamnestisch seit 4 Jahren bestehenden Bauchschmerzen nach Nahrungsaufnahme, Durchblutungsstörungen an Händen und Füßen sowie Fingerspitzennekrosen wurde bewusstlos mit der Rettung an die Kinderintensivstation eingeliefert. Ursache der Bewusstlosigkeit war eine hypertensive Krise (200/140 mmHg). Eine nekrotische Fingerspitze wurde ihm zuvor reseziert. Unter langsamem Senken des Blutdrucks entwickelten sich Darmnekrosen. Das Resektat zeigte verlötete Mesenterialarterien, Entzündungszellen um die Gefäße und teilweise rekanalisierte Gefäße. Weiters bestanden Infarkte subkapsulär im Gehirn, in der Milz und eine Optikusatrophy links. Aorta und abgehende Gefäße waren ohne Stenosen und Erweiterungen. Es bestand eine Mononeuritis multiplex (Zehenheberschwäche) und eine Sensibilitätsstörung im Bereich des N. suralis. Die Therapie mit Methylprednisolonboli, täglichen Cyclophosphamidgaben, niedrig dosiertem Acetylsalicylat und dem Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan war erfolgreich. Die arterielle Hypertension war einstellbar. Die Hautnekrosen heilten ab. Das Körpergewicht nahm von 26 kg auf 50 kg innerhalb von 2 Jahren zu. Eine Umstellung auf Mycophenolat-Mofetil erfolgte. Der Patient ist nun 7 Jahre nach Beginn der Erkrankung in Remission mit einem behandlungsbedürftigen Bluthochdruck und ohne Entzündungszeichen oder Durchblutungsstörungen.

Ein 12 Jahre altes Mädchen entwickelte nach einem klinisch durchgemachten Erythema nodosum eine Daumenkuppennekrose und livide Verfärbungen der Haut an Händen und Füßen. Zusätzliche Schnitte des ursprünglich diagnostizierten Erythema nodosum zeigten eine tiefreichende Vaskulitis. Die Interdigitalarterien der rechten Hand zeigten sich im MRT schlecht durchblutet. Die Therapie mit 4 Methylprednisolonboli, hochdosierten Immunglobulinen und Epoprostenol sowie 5 Plasmaseparationen besserten sofort die Durchblutung. Die trockene Daumennekrose füllte sich vom Grund auf, die Durchblutung der Hand und aller Fingerkuppen besserte sich deutlich. Die orale Kortikosteroidtherapie wurde um Mycophenolat-Mofetil erweitert, die Patientin ist bis dato im Oktober 2012 ohne neuen Krankheitsschub.

Ergebnis Historisch bedingt sind beide Patienten verschieden therapiert worden. Der Stellenwert der Plasmaseparation in der Initialtherapie der Panarteriitis nodosa bei Kindern ist zu studieren. Die Gabe eines Endothelinrezeptorantikörpers könnte den Verlauf bei Patient 1 positiv beeinflusst haben.

Adalimumab bei juveniler idiopathischer Arthritis und Uveitis: Korreliert ein Therapieversagen mit dem Auftreten von Anti-Adalimumab-Antikörpern? 18

J. Jähnel¹, W. Erwa², A. Skrabl-Baumgartner¹

¹Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und ²Inst. für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, MUG

Ziel Ein Teil der mit Adalimumab behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und/oder Uveitis zeigt kein Therapieansprechen oder ein sekundäres Therapieversagen. Eine mögliche Erklärung war bislang die Ausbildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern. Ziel dieses Pilotprojektes ist die Evaluierung dieser Hypothese.

Methoden Bei 16 Patienten im Alter zwischen 4 und 18 Jahren unter Adalimumab-Therapie wurde mithilfe eines ELISA-Kits die Serumkonzentration von Anti-Adalimumab-Antikörpern einmalig oder wiederholt bestimmt und in Korrelation mit klinischer Endzündungsaktivität gesetzt.

Ergebnisse Bei 26 Proben von 16 Patienten wurden in 4 Proben von 2 Patientinnen erhöhte Extinktionen nachgewiesen, welche bei vergleichbaren Werten der Positivkontrolle auf das Vorliegen von

Anti-Adalimumab-Antikörpern hinweisen. Bei einem 16-jährigen Mädchen mit JIA, seit 2 Jahren unter Adalimumab in Remission, wurde ohne klinische Verschlechterung ein Antikörper-Anstieg (Extinktionsanstieg von 0,122 auf 0,729; Negativkontrolle 0,052, Positivkontrolle 1,628) beobachtet. Bei einem 17-jährigen Mädchen mit JIA unter anhaltender Remission unter Adalimumab waren ebenfalls erhöhte Anti-Adalimumab-Antikörper (0,240) nachweisbar. Im Gegensatz dazu wurde bei einer 7-jährigen Patientin mit JIA-assoziiierter Uveitis nach initialem gutem Ansprechen bei sekundärem Therapieversagen nach 5 Monaten Adalimumab abgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt waren keine Anti-Adalimumab-Antikörper nachweisbar. Ein zweiter Therapieversuch nach Versagen anderer TNF- α -Blocker führte erneut zu einem vorübergehenden Therapieansprechen für 3 Monate mit zweitem sekundärem Therapieversagen ohne Anti-Adalimumab-Antikörper-Nachweis. Bei einem 14-jährigen Patienten mit visusbedrohender Autoimmunuveitis kam es nach promptem Therapie-Ansprechen nach 12 Monaten zu einer massiven Verschlechterung ebenfalls ohne Anti-Adalimumab-Antikörper-Nachweis.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung In unserem Pilotprojekt mit Adalimumab-behandelten JIA- bzw. Uveitis-Patienten konnte bislang keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Anti-Adalimumab-Antikörpern und einer klinischen Verschlechterung beobachtet werden.

Myokardiale Beteiligung bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis – eine Fallpräsentation 19

S. Fodor, V. Zaller, S. Albinni, A. Ulbrich, W. Emminger

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

Wir berichten von einem 19-jährigen Patienten, bei dem nach Auftreten von Fieber, Arthralgien, Myalgien, lachsfarbenem Exanthem sowie hohen laborchemischen Entzündungswerten im Alter von 15 Jahren eine systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) diagnostiziert wurde. Nach Langzeit-Kortisongabe in Kombination mit Azathioprin konnte letztendlich durch Therapieumstellung auf Anakinra eine Komplettremission erreicht werden. Im weiteren Verlauf wurde die immunsuppressive Therapie bei völliger Beschwerdefreiheit langsam ausgeschlichen und nach insgesamt 2 Jahren gänzlich abgesetzt. Nach weiteren 18 Monaten Rezidivfreiheit präsentierte sich der Patient erneut in einem akuten Schub mit Fieber, Tachykardie, Myalgien sowie deutlich gesteigerten Entzündungsparametern bei gleichzeitig positivem Troponin T und mehrfach erhöhten proBNP-Werten. Im EKG zeigte sich eine unspezifische Repolarisationsstörung über allen Ableitungen. Echokardiographisch fand sich stets eine gute Ventrikelfunktion ohne Hinweis auf regionale Wandbewegungsstörungen. Diese Veränderungen konnten insgesamt als myokardiale Mitbeteiligung bei koronarer Vaskulitis im Rahmen der Grunderkrankung interpretiert werden. Unter sofortiger immunsuppressiver und antiinflammatorischer Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden, Immunglobulinen, nicht-steroidalen Antirheumatika sowie Anakinra kam es innerhalb von 2 Wochen zu einer deutlichen klinischen Besserung sowie Normalisierung der laborchemischen Entzündungsparameter und Herzenzyme. Das EKG zeigte sich bis auf residuelle Repolarisationsstörungen im Sinne von negativen T-Wellen in V5 und V6 normalisiert. Dieser Fallbericht stellt den Verlauf einer myokardialen Beteiligung bei systemischer JIA dar, eine in der Literatur selten beschriebene Komplikation. Durch immunsuppressive Therapie inklusive Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten konnte bei diesem Patienten eine rasche Remission erreicht werden.

Fallbericht: JIA, systemische Arthritis mit begleitender schwerer Non-Specific Interstitial Pneumonitis 20

G. Artacker

Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, SMZ Ost – Donauespital, Wien

Ein 3,5-jähriger Knabe österreichischer Herkunft leidet seit einem Jahr an Fieberschüben, Polyarthritis, häufigen Aphthen im Mund und Genitalbereich und einer schweren interstitiellen Lungenerkrankung.

kung. Bereits ein Jahr zuvor wurde auswärts eine invasive Abklärung der interstitiellen Pneumonitis durchgeführt, die Infektiologie ergab negative Befunde, eine offene Lungenbiopsie zeigte unspezifische Veränderungen. Immunologische und histologische Untersuchungen sowie Autoantikörper ergaben keinen Beweis für ein immunologisches oder autoimmunologisches Krankheitsbild, eine Stoffwechsel- oder maligne Erkrankung konnte nicht nachgewiesen werden. Letztlich konnte das gesamte Krankheitsbild nicht unter einer Diagnose subsumiert werden, der Patient wurde weiter beobachtet und ca. 6 Monate ausschließlich mit alternativen Heilmethoden behandelt. In dieser Zeit verschlechterte sich sein Zustand stark und er wurde an unsere Kinderreumaambulanz zugewiesen. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient völlig immobil, atroph, respiratorische Partialinsuffizienz mit Spontanatemfrequenz > 60/min und vermehrtem O₂-Bedarf. Eine Reihe von Untersuchungen inklusive Genetik für verschiedene autoinflammatorische Erkrankungen (Blau-Syndrom, Nomid etc.) und eine zweite offene Lungenbiopsie ergaben keine definitive Diagnose. Wir haben letztlich unter der Arbeitsdiagnose „juvenile systemische Arthritis“ mit begleitender Non-Specific Interstitial Pneumonia (NSIP) eine Therapie mit 2 hochdosierten Methylprednisolonpulsen mit nachfolgender täglicher oraler Gabe von Methylprednisolon mit knapp 0,5 mg/kg/Tag gegeben und uns zu einer biologischen Therapie mit Tocilizumab entschlossen. Nach den ersten Therapietagen brauchte er keinen zusätzlichen Sauerstoff, wurde mit physiotherapeutischer Hilfe wieder mobil, nahm etwas zu, sprach wieder und versuchte, mit seinen Schwestern mitzuhalten. Leider kam es nach 3 Wochen, wahrscheinlich ausgelöst durch einen interkurrenten Infekt, zu einem neuerlichen CRP-Anstieg mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, der sich unter weiteren Tocilizumab-Gaben wieder teilweise besserte. Letztlich ist der Patient von den Eltern zur weiteren Abklärung und Therapie in die Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gebracht worden und befindet sich dort derzeit stationär. Als Ausblick in die Zukunft kommt ein oligogener juveniler SLE infrage.

Anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) im September 2012 in Bochum wurde neben dem klassischen multifaktoriellen SLE mit Antikörpern gegen dsDNA und Komplementverbrauch, dem monogenen SLE (z. B. Komplementfaktordefekt) auch eine Reihe von oligogenen SLE vorgestellt: Genom-Wide-Association-Studien haben mehr als 30 SLE-Risk-Allele identifiziert. Betroffen sein können Gene, die die dentritische Zellfunktion und Interferon-Signalling, T- und B-Zellfunktion, Immune-Complex Processing, Zellzyklus, Apoptose und Zellmetabolismus sowie Transkription betreffen. Diese Formen von SLE können auch im frühen Kindesalter auftreten und müssen nicht mit den üblichen diagnostischen Parametern wie positiven Antikörpern gegen dsDNA und Komplementverbrauch einhergehen.

Das Kawasaki-Syndrom – Klinische Daten aus Tirol

21

E. Binder, M. Sailer-Höck, E. Griesmaier, T. Giner, J. Brunner
Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel Ziel dieser Studie war die Erhebung der klinischen Daten aller an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde im Zeitraum von 2003 bis 2012 behandelten Patienten mit der Diagnose Kawasaki-Syndrom und der Vergleich derselben mit der aktuellen Literatur.

Methoden Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die Angaben zu den betreffenden Patienten wurden aus elektronischen Datenaufzeichnungen generiert und eine deskriptive Analyse mittels SPSS Version 2.0 durchgeführt.

Ergebnisse Insgesamt wurden im Zeitraum von 2003 bis 2012 32 Patienten mit Kawasaki-Syndrom an der Universitätsklinik Innsbruck behandelt. Das Patientenkollektiv wurde in 3 Altersgruppen (< 6 Monate, 6 Monate bis 4 Jahre, > 4 Jahre) unterteilt, wobei 59,4 % der Patienten älter als 6 Monate und jünger als 4 Jahre waren und damit der altersabhängigen Häufigkeitsverteilung der Literaturangaben entsprechen. Das mittlere Alter entsprach 32,96 Monaten (2–

192 Monate). 46,9 % der Patienten waren männlich, 53,1 % weiblich. Die klinische Untersuchung zeigte die nicht-eitrige Konjunktivitis und das Exanthem mit in jeweils 84,4 % vorkommend als die häufigsten Symptome. 75 % wiesen oropharyngeale Veränderungen auf, darunter 43 % ein Enanthem, 46,9 % Lacklippen und 18,8 % eine Erdbeerzunge. Nur ein Patient zeigte während des stationären Aufenthaltes eine Exfoliation an den Fingern und Zehen. In 21,9 % konnte eine positive Anamnese bezüglich gastrointestinaler Symptome wie Diarrhö, Bauchschmerzen oder Erbrechen erhoben werden. Ein Drittel der Patienten wurde mit einer anderen vorläufigen Diagnose an unsere Abteilung transferiert, 78,1 % dieser Patienten wurden bereits mit einer antibiotischen Therapie vorbehandelt. Die mittlere Fieberdauer bei Erstvorstellung betrug 4,96 Tage (1–14), bei Diagnosestellung und somit Einleitung der entsprechenden Therapie 6,76 Tage (3–15). Bei 75 % der Patienten wurde ein komplettes, bei 25 % ein inkomplettes Kawasaki-Syndrom diagnostiziert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Fieberdauer bis zur Diagnosestellung zwischen inkomplettem und komplettem Kawasaki-Syndrom oder in den verschiedenen Altersgruppen. Typische laborchemische Veränderungen waren ein erhöhtes C-reaktives Protein (80,6 %), erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (96 %), Leukozytose (48,4 %) und Thrombozytose (40,6 %), jedoch ohne quantitativ signifikante Unterschiede zwischen komplettem und inkomplettem Kawasaki-Syndrom. Im Vergleich zwischen den Altersgruppen war der CRP-Wert in der Gruppe > 4 Jahre signifikant höher als in den anderen Altersgruppen ($p < 0,05$). 6 Patienten (18 %) erlitten kardiale Komplikationen, davon wurde ein Koronar-Aneurysma diagnostiziert und 5 weitere Patienten (15 %) wiesen tubuläre Dilatationen der Koronararterien auf. Die mittlere Fieberdauer jener Patienten mit Komplikationen war 8,2 Tage im Vergleich zur Gruppe ohne Komplikationen mit 6,46 Tagen, bei sehr kleiner Fallzahl (6/32), jedoch nicht signifikant höher. Jener Patient mit der Komplikation eines Aneurysmas fieberte insgesamt über 2 Wochen, bis eine adäquate Therapie einsetzte. Dieser zeigte zudem eine massiv erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit im Vergleich zum Gesamtkollektiv, während die Patienten mit Komplikationen ansonsten keine signifikant höheren Entzündungsparameter aufwiesen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die Studie zeigt, dass das mittlere Alter und das häufigere Vorkommen in der Altersgruppe von 6 Monaten bis 4 Jahren aktuellen Daten entspricht. Auch die häufig gestellten vorläufigen Diagnosen und die sehr hohe antibiotische Vorbehandlung entsprechen den Literaturangaben. Im Zeitraum von 2003 bis 2012 erlitt nur ein Patient eine Komplikation in Form eines Aneurysmas der Koronararterien, sodass man in Zusammenschau mit der durchschnittlichen Dauer bis zur Diagnosestellung sicher von einem insgesamt erfreulichen Verlauf aller Kawasaki-Patienten berichten kann.

C. Klinische Studien und Präsentationen

Sonoelastography Detects Salivary Gland Dysfunction in Patients with Primary Sjögren's Syndrome

22

C. Dejaco¹, T. DeZordo², D. Heber¹, R. Lipp¹, A. Lutfi¹, M. Magyar¹, D. Zauner¹, W. B. Graninger¹, J. Hermann¹

¹Medizinische Universität Graz; ²Medizinische Universität Innsbruck

Objective Sialoscintigraphy (Szinti) is used to investigate salivary gland function in patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS). Real-time sonoelastography (SElasto) indicates tissue rigidity of salivary glands and correlates with an impaired saliva production. The objective of this study was to investigate the value of SElasto and B-mode sonography to identify pSS patients with dysfunctional salivary glands.

Methods Prospective study on 37 pSS patients fulfilling the American-European consensus group criteria (mean age 59 years; 92 %

female; median disease duration 3.1 years). Szinti was conducted according to a routine protocol and semi-quantitative scoring was performed: each gland was graded into 3 = severe dysfunction, 2 = moderate dysfunction, 1 = mild dysfunction, or 0 = normal function. B-mode sonography and SElasto of parotid and submandibular glands was performed using a GE Logiq E9 ultrasound device. Parenchymal homogeneity, echogenicity, hypoechogenic areals, hyperechoic reflections, and clearness of glandular borders were also semi-quantitatively scored (total score 0–48). SElasto was used to examine the elasticity of glandular parenchyma and a semi-quantitative rating was performed with 0 = no, 1 = up to 25 %, 2 = up to 50 %, 3 = up to 75 %, and 4 = more than 75 % hardened areas within the salivary gland (total score 0–16). Interobserver variability of sonography and Szinti were tested in 30 % of pSS patients.

Results The mean Szinti score of pSS patients was 6.0 ($\pm$ 4.3). Loss function of 1, 2, or 4 salivary glands was present in 5.3 %, 17.5 %, and 19.3 % of patients, respectively. B-mode (corrcoeff 0.65, $p < 0.001$) as well as SElasto scores (corrcoeff 0.39, $p = 0.02$) correlated with the Szinti score. Patients with at least one dysfunctional salivary gland had higher B-mode [median 27.5 (range 10.0–44.0) vs 12.0 (2.0–6.9), $p < 0.001$] and SElasto scores [median 7.0 (range 3.0–12.0) vs 6.0 (2.0–7.0), $p = 0.032$] than patients with normal salivary gland function. In ROC curve analysis we found an area under the curve (AUC) of 0.91 (95 % CI: 0.8–1.0, $p < 0.001$) and 0.73 (0.56–0.89, $p = 0.03$) for B-mode sonography and SElasto, respectively, to detect patients with salivary gland dysfunction. A good reproducibility of B-mode and SElasto results was found as indicated by an ICC of 0.926 (95 % CI: 0.565–0.983) and 0.934 (0.787–0.981), respectively. Reproducibility of Szinti results was also good (kappa 0.871).

Summary/Conclusion Structural changes and increased rigidity of major salivary glands as demonstrated by B-mode sonography and SElasto, respectively, correlates closely with salivary gland dysfunction in patients with pSS.

Ultrasound and Clinical Remission in Psoriasis Arthritis: DAPSA and Boolean Definitions Are Nearer to Ultrasound Remission than CPDAI 23

C. DeJaco, R. Husic, J. Gretler, W. Graninger, J. Hermann
Medizinische Universität Graz

Objective To compare ultrasound and clinical definitions of remission in psoriasis arthritis (PsA) patients.

Methods Prospective study of 70 consecutive PsA patients [mean age 51.1 ($\pm$ SD 11.6) years, 30 % female, median disease duration 7.0 (range 0–44.7) years]. Clinical and ultrasound examination was performed at 68 joints and 14 entheses (lateral epicondyle, triceps insertion, quadriceps insertion, proximal and distal insertion of patellar ligament, Achilles tendon, plantar fascia), and DAPSA, CPDAI, HAQ, and PASI were calculated. The following clinical definitions of remission were applied: DAPSA $\leq$ 3.3, CPDAI (joint, entheses, and dactylitis domains) = 0 or a Boolean definition with a score $\leq$ 1 in all of the following categories: tender joints (TJ), swollen joints (SJ), CRP, patient's (PGA) and evaluator's global assessment (EGA), enthesitis, and dactylitis. Sonography was performed by 2 rheumatologists blinded to clinical data using an ESAOTE Twice ultrasound device. Power Doppler (PD) signals were subjectively graded from 0 to 3 in accordance with prior publications. The presence of perisynovitis and tenosynovitis was also recorded. Ultrasound remission was defined by a PD score of 0 at joints, entheses, and tendons.

Results 15 (21.4 %), 12 (17.1 %), and 11 (15.7 %) PsA patients were in remission according to CPDAI, DAPSA, and the Boolean definitions. A lower prevalence of PD signals in at least one joint or tendon was found in patients in remission according to DAPSA (58.3 % vs 84.5 %, $p = 0.039$, and 8.3 % vs 38.6 %, $p = 0.043$, respectively) and the Boolean definition (54.5 % vs 84.7 %, $p = 0.022$, and 9.1 % vs 37.9 %, $p = 0.06$, respectively), whereas the prevalence of active synovitis was similar in inactive and active disease groups according to CPDAI (66.7 % vs 83.6 %, ns). Tenosynovitis tended to be more prevalent in cases with active disease according to CP-

DAI compared to patients in remission (38.9 % vs 13.3 %, $p = 0.06$). Frequencies of active enthesitis and perisynovitis were similar in groups with active and inactive disease according to CPDAI, DAPSA, and the Boolean definitions. 3 (4.3 %) patients had no PD signal in joints, entheses, and tendons. Comparing patients with PD score = 0 [$n = 14$ (20 %)] and PD score $\geq$ 1 at joints, we found a lower number of SJ [0 (0–4) vs 1 (0–15), $p = 0.007$] and lower ESR [6.5 (1.0–17.0) vs 10.0 (1.0–74.0), $p = 0.049$] among patients with inactive disease. CPDAI, DAPSA, TJ, CRP, PGA, EGA, and HAQ were similar in both groups. Patients without PD signals at tendons [$n = 46$ (65.7 %)] had lower DAPSA [9.9 (0.1–70.2) vs 17.4 (0.2–60.8), $p = 0.012$], lower PGA [30 (0–80) vs 40 (0–80), $p = 0.024$], lower CRP [2.0 (0–20.3) vs 4.8 (0.6–49.5), $p = 0.013$], and lower ESR [6.0 (1.0–47.0) vs 18.0 (5.0–74.0), $p < 0.001$] compared to patients with active tenosynovitis. Patients without PD signals at entheses [$n = 27$ (38.6 %)] did not differ from patients with active disease regarding clinical scores and laboratory measures.

Summary/Conclusion Our data demonstrate a disparity between ultrasound and clinical definitions of remission in PsA. DAPSA- and Boolean-based definitions of remission are closer to ultrasound defined remission than a CPDAI-based definition.

Ultrasound for Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome – Comparison of Different Methods to Determine Median Nerve Volume and Value of Power Doppler Sonography 24

C. DeJaco, M. Stradner, D. Zauner, K. Brickmann, J. Gretler, F. Fürst-Moazedi, R. Thonhofer, R. Husic, J. Hermann, S. Quasthoff
Medizinische Universität Graz

Objective To compare ultrasound measurement of median nerve cross-sectional area (CSA) at different anatomical landmarks and to assess the value of Power Doppler (PD) signals within the median nerve for diagnosis of carpal tunnel syndrome (CTS).

Methods Prospective study on 135 consecutive patients with suspected CTS undergoing 2 visits within 3 months. Final diagnosis of CTS was established by clinical and electrophysiological findings. CSA was sonographically measured at 5 different levels at forearm and wrist, and CSA wrist-to-forearm ratios or differences were calculated. Intra-neural PD signals were graded semi-quantitatively. Diagnostic values of different ultrasound methods were compared by receiving operating characteristic (ROC) curves using SPSS.

Results CTS was diagnosed in 111 (45.5 %) wrists; 84 (34.4 %) had no CTS and 49 (20.1 %) were possible CTS cases. Diagnostic values were comparable for all sonographic methods to determine median nerve swelling with AUCs ranging from 0.75 to 0.84. Thresholds of 9.8 and 13.8 mm² for the largest CSA of the median nerve yielded a sensitivity of 91 % and a specificity of 92 %, respectively. A PD score $\geq$ 2 had a specificity of 90 % for the diagnosis of CTS. Sonographic median nerve volumetry revealed a good reliability with an intra-class correlation coefficient of 0.90 (95 % CI: 0.79–0.95).

Summary/Conclusion Sonographic assessment of median nerve swelling and vascularity allows for a reliable diagnosis of CTS. Determination of CSA at its maximal shape offers an easily reproducible tool for CTS classification in daily clinical practice.

Rheumatoide Arthritis ist ein Risikofaktor für einen erhöhten Augmentation Index unabhängig von der Koexistenz traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren 25

H. Pieringer¹, T. Brummaier¹, M. Schmid¹, M. Pichler², A. Hayat-Khayati¹, S. Ebner¹, G. Biesenbach¹, E. Pohanka¹
¹AKH Linz; ²LKH Salzburg

Ziel Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer erhöhten kardiovaskulären (CV) Morbidität und Mortalität assoziiert. Wir konnten

im Vorfeld zeigen, dass der „Augmentation Index“ (AIX), ein Marker vaskulärer Dysfunktion, bei RA-Patienten ohne traditionelle CV-Risikofaktoren höher ist als bei gesunden Kontrollen. Bis jetzt war es allerdings nicht klar, ob der negative Einfluss der RA auf das Gefäßsystem auch nachweisbar bleibt, wenn – wie oft im realen Leben – traditionelle CV-Risikofaktoren ebenso vorhanden sein können. In dieser Studie haben wir untersucht ob der Einfluss der RA auf den AIX vernachlässigbar wird, wenn bei RA-Patienten und auch Kontrollen traditionelle CV-Risikofaktoren vorhanden sein können.

Methoden Insgesamt wurden in diese Studie 411 Personen eingeschlossen (203 mit RA, 208 ohne RA [n-RA-Gruppe]). Mittels Aplanationstonometrie an der Art. radialis wurde eine Pulswellenanalyse (PWA) durchgeführt und somit der AIX ermittelt. Der Einfluss der RA auf den AIX wurde mithilfe eines multi-linearen Regressionsmodells ermittelt. LOWESS („locally weighted regression scatterplot smoothing“) zeigte ein nicht-lineares Verhältnis zwischen Alter und dem AIX. Dem Folge tragend wurde die transformierte Variabel $f(\text{Alter})$, wobei gilt: $f(x) = \arctan([x-35]/10)$, als Prädiktor im multi-linearen Regressionsmodell eingesetzt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant akzeptiert.

Ergebnisse Die Basisdaten der Probanden sind in **Tabelle 1** dargestellt. Der mittlere, unkorrigierte AIX lag bei $30,5 \pm 9,0$ % in der RA-Gruppe und bei $24,0 \pm 11,0$ % in der n-RA-Gruppe ($p < 0,001$). Im Regressionsmodell waren die folgenden Variablen statistisch signifikant mit einem erhöhten AIX assoziiert (aufgelistet in absteigender Reihenfolge anhand des Einflusses auf den AIX): Alter $>$ diastolischer Blutdruck $>$ Geschlecht $>$ RA $>$ Körpergröße $>$ Raucherstatus ($p < 0,001$ für alle Variablen). Weibliches Geschlecht war mit einem erhöhten AIX assoziiert. Die Körpergröße war als einzige der aufgelisteten Variablen invers mit dem AIX assoziiert. RA, Körpergröße und Rauchen hatten einen nahezu gleichen Einfluss auf den AIX. Die Ergebnisse des Regressionsmodells werden in **Tabelle 2** präsentiert.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Der AIX ist bei RA-Patienten erhöht, unabhängig davon, ob traditionelle CV-Risikofaktoren vorliegen oder nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass eine vaskuläre Dysfunktion in diesem RA-Kollektiv vorliegt. Der Einfluss der RA auf das vaskuläre System war vergleichbar mit dem des Rauchens.

Tabelle 1: Pieringer H, et al. (# 25). Basisdaten der Probanden.

	RA (n = 203)	n-RA (n = 208)	p
Alter (a)	56,3 $\pm$ 12,32	49,6 $\pm$ 12,7	$< 0,001$
Weiblich (n, %)	170 (83,7 %)	170 (81,7 %)	0,59
Gewicht (kg)	70,6 $\pm$ 14,3	72,9 $\pm$ 17,3	0,20
Körpergröße (m)	1,65 $\pm$ 0,08	1,67 $\pm$ 0,07	0,01
BMI (kg/m ²)	25,9 $\pm$ 4,8	26,3 $\pm$ 6,0	0,58
Diabetes (n, %)	7 (3,4 %)	61 (29,0 %)	$< 0,001$
Antihypertensive Med. (n, %)	52 (25,6 %)	67 (32,2 %)	0,14
Statine (n, %)	21 (10,3 %)	16 (7,7 %)	0,35
Brachialer syst. RR (mmHg)	138,2 $\pm$ 23,0	134,8 $\pm$ 23,9	0,04
Brachialer diast. RR (mmHg)	82,3 $\pm$ 12,5	79,1 $\pm$ 13,1	0,02
Herzfrequenz (Schläge/min)	72,2 $\pm$ 11,2	72,7 $\pm$ 11,9	0,67
Cholesterin (mg/dl)	217,2 $\pm$ 44,1	191,6 $\pm$ 47,8	$< 0,001$
Triglyzeride (mg/dl)	119,9 (57,9)	135,7 (110,7)	0,13
Raucher (n, %)	37 (18,2 %)	56 (26,9 %)	0,04
Ex-Raucher (n, %)	49 (24,1 %)	34 (16,3 %)	0,05
Früheres CV-Ereignis (n, %)	9 (4,4 %)	9 (4,3 %)	0,96
Positive Familienanamnese (n, %)	13 (6,4 %)	18 (8,7 %)	0,39

Tabelle 2: Pieringer H, et al. (# 25). Multi-lineares Regressionsmodell für die abhängige Variable AIX. $R^2 = 54,9$ %, $s = 7,159$.

Variable	Koeffizient	SE des Koeffizienten	T-Ratio	p
Konstante	27,3239	10,81	2,53	0,0119
BPdiast	0,213628	0,02878	7,42	$< 0,0001$
f(alter)	9,82972	0,7512	13,1	$< 0,0001$
ind_RA	3,40431	0,7311	4,66	$< 0,0001$
ind_weiblich	6,42888	1,176	5,47	$< 0,0001$
ind_Raucher	3,39897	0,8541	3,98	$< 0,0001$
Körpergröße	-20,3149	5,882	-3,45	0,0006

Is Fatigue in Rheumatoid Arthritis Represented by the RADAI-5?

26

J. Sautner, B. Rintelen, A. Maktari, I. Andel, T. Nothnagl, B. F. Leeb
LKH Stockerau

Objective To assess how fatigue correlates with a patient-centred outcome measure, the RADAI-5, in comparison with calculated tools like DAS28, CDAI, and SDAI.

Methods 189 outclinic RA patients were asked to indicate the amount of fatigue during the last 7 days on an 11-point NRS and also to complete the RADAI-5. DAS28, CDAI, and SDAI were calculated.

Results Correlations between fatigue and DAS28, CDAI, and SDAI were weak. Correlation between fatigue and RADAI-5 was moderate with $\rho = 0,584$ ($p < 0,01$). Every single of the 5 RADAI-5 questions moderately correlated with fatigue showing the best correlation for question 4 (“How do you describe your general health today?”; $\rho = 0,604$, $p < 0,01$).

Summary/Conclusion As shown by others, only a weak correlation of fatigue with the DAS28 was present. Far better correlations with the general RADAI-5 as well as with the single questions could be shown, the best correlation for question 4 addressing general health.

Does the Different Way to Ask RA Patients “How Is your General Health Today?” or “Considering all the Ways your Arthritis has Affected you so Far, How do you Feel your Arthritis Is Today?” Influence the Outcome in Composite Scores?

27

B. Rintelen¹, J. Sautner¹, K. Stingl¹, N. Kalmann², B. F. Leeb¹

¹NÖ Zentrum für Rheumatologie, 2. Med. Abteilung, LKH Stockerau;

²Med. Abteilung, LKH Thermenregion Neunkirchen

Objective In 2011 the ACR and EULAR proposed new remission criteria for rheumatoid arthritis (RA) [1]. According to this publication, from now on wording of the question assessing patient’s global assessment should be as follows: “Considering all the ways your arthritis has affected you so far, how do you feel your arthritis is today?”. In the past general health was not explicitly connected to arthritis but to the general health condition. It was of interest if both wordings are assessing the same and how this change may influence disease assessment.

Methods 177 consecutive RA patients [73.5 % female, mean age 63.6 yrs (95 % CI: 61.68–65.48), 55.9 % RF pos, mean disease duration 110 months (97.02–123.28)], were asked both questions (“How is your general health today?” and “Considering all the ways your arthritis has affected you so far, how do you feel your arthritis is today?”) to be answered on a 100-mm visual analogue scale (VAS-old and VAS-new). Afterwards DAS28, SDAI, and CDAI were calculated twice using both questions. Cohen’s kappa was calculated to show the agreement of both results.

Results The mean DAS28 using VAS-old amounted to 3.09 (95 % CI: 2.90–3.28), mean SDAI to 8.28 (7.13–9.43), and mean CDAI to 7.52 (6.43–8.61), respectively. Using VAS-new, mean DAS28 amounted to 3.13 (2.95–3.31), mean SDAI to 7.94 (7.17–8.71), and mean CDAI to 7.19 (6.47–7.91). Agreement of VAS-old and VAS-new was moderate (kappa = 0.41). A substantial agreement could be shown for the DAS28 using both different wordings (kappa = 0.80), but only a slight agreement for the SDAI and CDAI (kappa = 0.29 and 0.33, respectively).

Conclusion VAS-old and VAS-new showed a moderate agreement. The DAS28 does not seem to be influenced by the different wordings showing a substantial agreement. For the CDAI and especially the SDAI as a part of the newly proposed remission criteria only a slight agreement was achieved using the different wordings. Especially for the composite scores achieved by simple addition of the core set parameters the different wording of VAS-old and VAS-new may have an impact on the results.

References:

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remis-

sion in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404–13.

Does the Change of Questions Assessing Patient's Global Assessment Influence Composite Scores in Rheumatoid Arthritis? Is there also an Influence on Agreement of the Composite Scores to a Patient Outcome Measure like the RADAI-5? 28

B. Rintelen¹, J. Sautner¹, K. Stingl¹, N. Kalmann², B. F. Leeb¹

¹NÖ Zentrum für Rheumatologie, 2. Med. Abteilung, LKH Stockerau;

²Med. Abteilung, LKH Thermenregion Neunkirchen

Background In 2011 the ACR and EULAR proposed new remission criteria for rheumatoid arthritis (RA) [1]. According to this publication from now on wording of the question about patient's global assessment should be as follows: "Considering all of the ways your arthritis has affected you, how do you feel your arthritis is today?" In the past general health was not explicitly connected to arthritis in DAS28 but to the general health condition.

Objective It was of interest if the use of the different wording influences the agreement of composite scores to patient-centred disease activity assessment tools like for example the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index comprising 5 questions (RADAI-5) which has shown significant correlation to the commonly used composite indices [2, 3].

Methods 177 consecutive outclinic RA patients (74 % female, mean age 63.6 years, 55.9 % RF pos, mean disease duration 110 months) were asked to answer both questions ("How is your general health today?" and "Considering all of the ways your arthritis has affected you, how do you feel your arthritis is today?") on a 100-mm visual analogue scale (VASGH and VASDA). Moreover DAS28, SDAI, and CDAI were calculated twice using both questions. Furthermore patients were asked to complete the RADAI-5 to correlate this questionnaire to the other composite scores. Cohen's kappa was calculated to show the agreement of both results.

Results The mean RADAI-5 was 3.17 (95 % CI 2.85–3.49). Agreement of VASGH and VASDA was moderate (kappa = 0.41). The RADAI-5 agrees better to SDAI and CDAI using VASDA than VASGH (kappa = 0.68 vs 0.27 and 0.76 vs 0.27, respectively). No substantial difference was found for the agreement between RADAI-5 and DAS28 using both wordings (kappa = 0.20 vs 0.26).

Conclusion VASGH and VASDA showed a moderate agreement. No difference in agreement of the DAS28 and the RADAI-5 was seen using both wordings. Using the correct wording for VASDA, the SDAI and the CDAI become much more congruent with the RADAI-5.

References:

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404–13.
2. Leeb BJ, Haindl PM, Maktari A, et al. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol* 2008; 35: 1294–9.
3. Bossert M, Prati C, Vidal C, et al. Evaluation of self-report questionnaires for assessing rheumatoid arthritis activity: a cross-sectional study of RAPID3 and RADAI5 and flare detection in 200 patients. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 57–62.

Rheumapatienten im OP und auf der Intensivstation – Worauf muss geachtet werden? 29

B. Polster¹, M. Mustak¹, B. Horvath-Mechtler², L. Erlacher¹

¹2. Med. Abteilung und ²ZRI, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Ziel Darstellung der speziellen Herausforderungen bei Rheumapatienten im prä-, peri- und postoperativen Bereich.

Methoden Risikoevaluierung im Bereich muskuloskelettaler Veränderungen, Respirationstrakt, Herz-Kreislaufsystem, Blutsystem, Gastrointestinaltrakt, Haut und Schleimhäute. Zusammenarbeit von Radiologie, Anästhesie und Rheumatologie.

Ergebnisse

Präoperative Aspekte:

- Muskuloskelettale Veränderungen: WS und Extremitäten (Mitbeteiligung der HWS, Lagerungsprobleme bei Kyphosen und Skoliosen, Mb. Bechterew, fixierte Gelenksdeformitäten, Kontrakturen).
- Respirationstrakt: Anatomische Veränderungen führen zur verminderten Beweglichkeit des Thorax, Lungenfunktionsstörungen, Mitbeteiligung der Lunge bei systemischen Erkrankungen.
- Herz-Kreislauf: Erhöhtes Risiko für KHK, Perikardergüsse bei Kollagenosen, erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei niedrigem BMI („rheumatoid cachexia“).
- Blut: Anämie unterschiedlichster Genese (chronische Entzündung, Medikamenteneinnahme, im Rahmen der Grunderkrankung, z. B. hämolytische Anämie), erhöhtes Thromboserisiko.
- Niere: Niereninsuffizienz unterschiedlichster Genese (NSAR-Verbrauch, im Rahmen der Grunderkrankung, Glomerulonephritis).
- Gastrointestinaltrakt: Hepatotoxizität vieler Medikamente, Hypalbuminämie, Autoimmunpankreatitis.
- Haut und Schleimhäute: Erhöhte Vulnerabilität der Haut durch lange Kortisoneinnahme und der Schleimhäute im Rahmen einer Sicca-Symptomatik.

Perioperative Aspekte: Lagerung am OP-Tisch, narkoseassoziierte Wirkungen (Tonusverlust der Muskulatur), Probleme regionalanästhetischer Verfahren bei WS-Veränderungen, Intubationsschwierigkeiten, Beachtung der begleitenden Kortison- und Basistherapien.

Postoperative Aspekte: Frühe Mobilisation, akute Exazerbation chronischer Schmerzen im Rahmen der Grunderkrankung, hochkalorische Ernährung, Verwendung spezieller Verbandsmaterialien bei Kortisonhaut.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Rheumatologische Patienten erfordern prä-, peri- und postoperativ ein intensives interdisziplinäres Krankheitsmanagement, um ein optimales Outcome zu erreichen.

Frequencies of Boolean- and Index-Based ACR-EULAR Remissions Differ Slightly Depending on the Method of Patient Global Assessment 30

P. Studenic, J. S. Smolen, D. Aletaha

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective Two definitions of remission have been put forward by the ACR and EULAR: a Boolean-based definition, requiring swollen and tender joint counts (SJC, TJC), C-reactive protein (CRP in mg/dl), and patient global assessment (PGA on a 0–10-cm scale, VAS) to be ≤ 1; and an index-based definition, requiring the simplified disease activity index (SDAI) to be ≤ 3.3. The patient global has been shown to be crucial in fulfilling the criteria [1]. In many settings a numerical rating scale (NRS) is preferred instead of a VAS. Here, we investigated whether the use of an NRS-like assessment would lead to different remission frequencies compared to a VAS.

Methods We obtained data of a random cross-sectional visit of RA outpatients from a longitudinal observational database. We used simulated (s-) NRS values, in which VAS values were rounded to the closest integer, for calculation of the SDAI. We compared proportions of patients in Boolean and/or SDAI remission between PGA by VAS and sNRS, evaluating their difference or agreement descriptively by kappa and receiver operating curve analyses (ROC).

Results We identified 922 RA patients [80 % female, 56 % rheumatoid factor (RF) positive, mean disease duration 8 years]. In the main analysis, 12.8 % of patients were in Boolean remission using sNRS versus 11.3 % using VAS (Table 3). All patients in Boolean remission using VAS also were in remission by sNRS. Boolean remission using VAS and sNRS had a high agreement (κ of 0.93). SDAI remission frequencies were higher than Boolean remission frequencies with a good agreement (Table 3) and showed a κ of 0.94 for the comparison of VAS and sNRS. In sensitivity analyses, in which we rounded all VAS values either up to the next higher integer or down to the next lower integer to obtain the sNRS, confirmed the

Table 3: Studenic P, et al. (# 30). Frequencies of remission using different types of PGA.

	VAS	sNRS – rounded arithmetically	sNRS – rounded up	sNRS – rounded down
% SDAI remission	17.5	16.6	13.5	21.0
% Boolean remission	11.3	12.8	11.3	15.2
% Boolean remitters within SDAI remitters	64.7	72.3	71.7	71.7
% SDAI remitters within Boolean remitters	97.1	90.7	82.7	95.7
Agreement SDAI/ Boolean remission (κ)	0.74	0.77	0.74	0.78

main analysis (**Table 3**). When using SDAI to test for Boolean remission in a ROC analysis, SDAI evaluated by VAS and by sNRS showed similar characteristics (AUC = 0.99 for both). Sensitivity and specificity for the SDAI remission cut-off of 3.3 were 0.96 and 0.94 for VAS and 0.90 (rounded up: 0.81, rounded down: 0.96) and 0.95 (rounded up: 0.96, rounded down: 0.93) for sNRS.

Summary/Conclusion As expected SDAI remission rates were somewhat higher than Boolean remission rates. This was consistent regardless of the method used to assess the patient global. While Boolean remission was about 15 % more frequent using sNRS than VAS, SDAI remission was numerically lower with sNRS than VAS. Thus, using a sNRS instead of a VAS for PGA assessment seems to have little impact regarding the achievement of both SDAI and Boolean remission so that sNRS may be a valid tool for PGA assessment in the new remission criteria. However, this assumption will have to be tested using true rather than simulated NRS.

References:

1. Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1702–5.

Fallbericht: Rheumatoide Arthritis und seltene Tumormanifestation – auf Umwegen zur Remission 31

M. Gugg¹, C. Schwabl¹, B. Liegl-Atzwanger², C. Beham-Schmid³, S. Matschnig⁴, S. Celedin⁵, H. J. Neumann²

¹Abt. für Innere Medizin, KH der Elisabethinen Klagenfurt; ²Inst. für Pathologie, MUG; ³Inst. für Pathologie, MUW; ⁴Abt. für Nuklearmedizin und Endokrinologie, LKH Klagenfurt; ⁵MRCT Diagnoseinstitut, Klagenfurt

Ziel Fallbericht über den Langzeitverlauf und das Auftreten einer seltenen Tumorentität eines Sarkoms und andererseits über die ungewöhnliche Lokalisation einer metachronen Zweitneoplasie bei einer Patientin mit RA unter Biologikatherapie.

Methodik Klinischer Fallbericht.

Verlauf Die 1941 geb. Patientin wurde im August 2002 in unserer Rheumaambulanz vorgestellt. Bereits 1970 Diagnose einer RA, in der Vorgeschichte Therapie mit Gold, Sulfasalazin (SSZ), Hydroxychloroquin, Methotrexat (MTX) sowie Leflunomid (LEF). Bei Erstkontakt zeigte sich eine unzureichend kontrollierte Krankheitsaktivität unter Etanercept- (ETN-) Therapie. In der Folge weitere Kombinationstherapie mit ETN/LEF, ETN/MTX, ETN/SSZ. Im Februar 2003 erfolgte schließlich eine Therapieumstellung auf Infliximab (INF). Im Juni 2003 wurde ein klinisch wie ein Lipom imponierender, der Patientin schon lange bekannter Tumor am rechten Oberarm vom Dermatologen exstirpiert. Ein niedrig maligner, mesenchymaler Tumor, schließlich als unklassifizierbares pleomorphes Sarkom gewertet, wurde diagnostiziert. Die weitere Therapie erfolgte mit Anakinra, INF, Adalimumab (ADA), ADA/MTX, ADA/Azathioprin, danach ADA als Monotherapie mit zunächst gutem Ansprechen (Kontrolle Mai 2006: klinisch ggr. Krankheitsaktivität). Im Mai 2010 zeigte sich im Zuge einer Nachsorgeuntersuchung zunächst MRT-morphologisch der dringende Verdacht auf einen Rezidivtumor, im PET-CT im Juni 2010 kam rechts paravertebral eine Läsion zur Darstellung, suspekt auf einen hypermetabolen Weichteiltumor im Rahmen des Sarkoms. Nach Biopsie des Musculus iliaceus rechts konnte jedoch

die Diagnose eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (follikuläres Lymphom) gestellt werden. Die bei onkologischer Indikation eingeleitete Rituximab-Therapie führte vorerst zur kompletten Remission und zeigte auch hinsichtlich der RA bisher ein ausgezeichnetes Ansprechen.

Zusammenfassung Fallberichte sowohl über pleomorphe Sarkome als auch über follikuläre Lymphome primär extranodaler Manifestation sind rar. In unserem Fall sind diese Entitäten bei einer Patientin mit RA diagnostiziert worden. Weiters erwies sich die antineoplastische Therapie als effektiv auch für die lange bestehende RA.

Does Joint Sonography Really Add Clinically Important Information Beyond Clinical Joint Examination? 32

M. Gärtner, H. Radner, G. Supp, P. Mandl, K. Machold, D. Aletaha, J. Smolen

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective Sonographic assessment of joint activity in patients with rheumatoid arthritis (RA) is considered to be more sensitive than the respective clinical assessment. However, this difference may be less dependent on the physical technique used (ie, palpation vs sonography), but rather related to differences in arbitrary definitions of the presence or absence of “joint activity”. It was the aim of this study to evaluate the differences in numbers of clinically and sonographically active joints in RA, with special regard to the impact of sonographic definitions of activity.

Methods We performed sonographic imaging of 22 joints of the hands of RA patients in clinical remission (n = 60; defined as CDAI ≤ 2.8). Each joint was assessed for grey scale synovitis (GSS) and Power Doppler (PD) signal on a 4-point scale (0 = no, 3 = marked). Sensitivity and specificity of the clinical swollen joint count (SJC) were calculated using different sonographic cut-points and combinations. We further assessed changes of CDAI if the clinical SJC was replaced by sonographically active joints (sCDAI).

Results Among the 1320 joints of patients in remission, a total of 887 (67.2 %) was GSS positive and 269 (20.4 %) were PD positive. Clinical assessment of joint swelling was 100 % specific for sonographic activity, independent from the applied sonographic criteria. Sensitivity was low with a maximum of 25 % using the most stringent sonographic criteria (GSS = 3 and PD = 3). Calculation of sCDAI resulted in high values using GSS ≥ 1 or PD ≥ 1 (mean sCDAI = 15.7) compared to the clinical CDAI of 1.0. However, accepting only grade-3 PD signals, sCDAI values approached the clinical CDAI with a mean of 1.1 (**Figure 2**).

Summary/Conclusion Sonography revealed residual signals of joint activity in patients in CDAI remission, but low-grade PD and GSS signals may not reflect active synovitis. Changing the stringency of the sonographic criteria toward higher signals for determination of joint activity led to similar results when considered in the context of overall disease activity, such as in the CDAI.

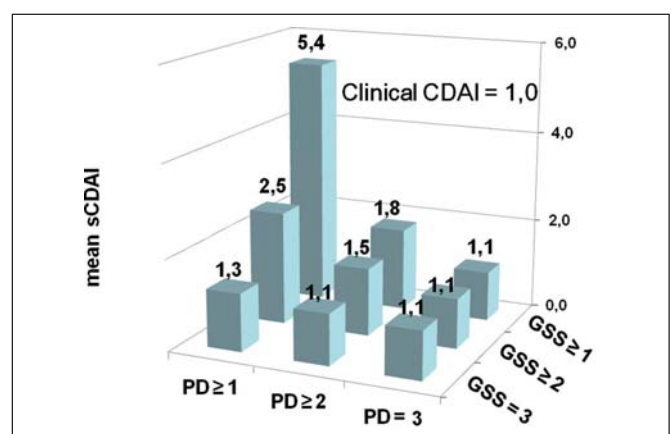


Figure 2: Gärtner M, et al. (# 32). Mean sCDAI values.

Sonography-Verified Joint Inflammation but Not Ultrasound Scores for Enthesitis and Dactylitis Correlate with Corresponding Clinical Findings in Psoriasis Arthritis

33

R. Husic, J. Hermann, J. Gretler, W. B. Graninger, C. Dejaco
Klinische Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Objective To compare ultrasound-verified inflammation of joints, entheses, and tendons with corresponding clinical findings in psoriasis arthritis (PsA) patients.

Methods Prospective study of 70 consecutive PsA patients [mean age 51.1 ($\pm$ SD 11.6) years, 30 % female, median disease duration 7.0 (range 0–44.7) years]. Clinical and ultrasound examination was performed at 68 joints and 14 entheses (lateral epicondyle, triceps insertion, quadriceps insertion, proximal and distal insertion of patellar ligament, Achilles tendon, plantar fascia), and clinical scores including the DAPSA, CPDAI, dactylitis score, Leeds enthesitis index (LEI), HAQ, and PASI were calculated. Sonography was performed by 2 rheumatologists blinded to clinical data using an ESA-OTE Twice ultrasound device. Synovial hypertrophy and/or joint effusion (SH/E) as well as Power Doppler (PD) were subjectively graded at each joint from 0 to 3 in accordance with prior publications. At hands and feet we also recorded the presence of perisynovitis and tenosynovitis. For grading of enthesitis by ultrasound the MASEI and GUESS scores were used. Ultrasound signs of dactylitis were defined by the presence of synovitis plus tenosynovitis at MCP/MTP, PIP, and DIP joints.

Results The median DAPSA was 12.1 (0.1–70.2), mean CPDAI 4.8 ($\pm$ 2.5), median clinical Dactylitis score 0 (0–10), median LEI 0 (0–4), mean HAQ 0.73 ($\pm$ 0.81), and median PASI 1.0 (0–23.2). Using sonography, we found SH/E and/or PD at 12 (range 3–35) [median SH/E score 16.0 (range 3.0–56.0)] and/or 2 (0–19) [PD-score 3.0 (0–31.0)] joints, respectively. 18 patients (25.7 %) had evidence of perisynovitis in at least one MCP joint and 20 (28.6 %) patients demonstrated flexor tenosynovitis affecting at least one whole finger or toe. Median MASEI and GUESS scores were 32.5 (7.0–73.0) and 13.0 (4.0–27.0), respectively. Ultrasound signs of dactylitis were found in 5 (7.1 %) patients. DAPSA showed a moderate correlation with total SH/E (corrhoeff 0.35, p = 0.003) and PD scores (corrhoeff 0.36, p = 0.002), as well as with the number of joints affected by SH/E (corrhoeff 0.24, p = 0.045) and/or PD (corrhoeff 0.32, p = 0.006). Total CPDAI did not correlate with SH/E, PD, enthesitis, or dactylitis scores; however, within the CPDAI joint domain we found differences concerning SH/E and PD scores between patients with no [n = 17, median SH/E 12.0 (3.0–32.0); PD score 1.0 (0–11.0)] and moderate [n = 17, SH/E 25.0 (6.0–43.0), p = 0.009; PD 5.0 (0–31.0), p = 0.005] or high clinical activity [n = 26, SH/E 18.5 (6.0–56.0), p = 0.025; PD 5.5 (0–30.0), p = 0.005]. In the CPDAI enthesitis and dactylitis domains no differences were found, comparing the MASEI/GUESS and ultrasound-defined dactylitis, respectively, between the groups. No correlation was found between clinical and sonographic dactylitis scores or LEI (clinical) and MASEI/GUESS (sonography).

Summary/Conclusion Ultrasound-verified joint inflammation moderately correlates with DAPSA and CPAI joint components in PsA patients. No association was found between sonographic and clinical assessment of enthesitis and dactylitis.

Seronegative Arthropathies: Value of Dual-Energy CT for Differential Diagnosis

34

M. Mustak¹, J. Boltuch-Sherif¹, M. Kasper¹, G. Minimair¹, J. Burmester¹, G. Strauß², L. Erlacher¹

¹2. Med. Abteilung und ²Radiologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Objective Application of Dual-Energy CT for differential diagnosis in seronegative arthropathies.

Methods Retrospective analysis of 49 patients with seronegative arthropathies.

Results A retrospective analysis of 49 patients was used to investigate the value of Dual-Energy CT for differential diagnosis in patients with seronegative arthropathies. Puncture and analysis of the joint fluid was possible in 15 patients, whereas only CT without puncture could be performed in the remaining 34 patients. In the first group of patients (n = 15), where a crystal analysis was available, urate crystals could be identified in 14 patients and Dual-Energy CT investigation confirmed monosodium urate depositions in 11 of these patients. In 3 cases with positive urate crystal detection in joint fluid gout CT was negative and in one case pyrophosphate crystals were identified. In the second group (n = 34) joint puncture could not be performed as the affected joints were small finger and toe joints. 21 of these patients revealed urate depositions in Dual-Energy CT. In these cases the diagnosis of gout was confirmed and appropriate therapy could be started. 17 out of these patients had elevated uric acid levels.

Summary/Conclusion Dual-Energy CT can be applied as a tool for diagnosing gout in patients with seronegative inflammatory arthropathy especially in the case of polyarticular joint involvement and no possibility of joint puncture.

Lymphoid Chemokines in Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's): Involvement of CXCL13

35

J. Zwerina¹, P. Mulfinger¹, V. Schäfer¹, R. Axmann², G. Schett¹, J. Strehl³
¹Abt. für Innere Medizin 3, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland; ²1. Med. Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; ³Pathologisches Institut, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland

Objectives The aim of the study was to assess the role of lymphoid homing chemokines CCL19, CCL21, and CXCL13 in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's).

Methods Sera from consecutive GPA patients before treatment and during remission were obtained. As controls, patients with other small vessel vasculitides, large vessel vasculitis, sarcoidosis and healthy controls were recruited. Serum levels of CCL19, CCL21, and CXCL13 were measured by ELISA and correlated to clinical parameters. Respiratory tract biopsies from active GPA patients were stained for CXCL13 expression by immunohistochemistry.

Results In active GPA, serum levels of CXCL13 and CCL21, but not CCL19 were elevated as compared to healthy controls. CXCL13 levels were much higher in systemic GPA as compared to localized/early systemic GPA patients. CXCL13, but not CCL21 levels correlated well with disease activity markers in GPA patients such as BVAS (r = 0.59, p = 0.0035), proteinuria (r = 0.52, p = 0.012), and C-reactive protein levels (r = 0.73, p = 0.0001). At a cut-off level of 78 pg/ml, active GPA patients could be detected with 80 % sensitivity and 95 % specificity as compared to healthy controls. In addition, CXCL13 was highly expressed in respiratory tract tissue biopsies of active GPA patients.

Conclusions CXCL13 serum levels are an indicator of active vasculitis in GPA patients. CXCL13 may serve as a biomarker and is possibly involved in lymphoid tissue infiltration in GPA.

IgG4 Immune Response in Churg-Strauss Syndrome

36

J. Zwerina¹, J. Strehl¹, B. Manger², C. Beyer², G. Schett², A. Vaglio³
¹Pathologisches Institut und ²Abt. für Innere Medizin 3, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland; ³Nephrologische Abteilung, Università Parma, Italien

Objective T-helper type-2 responses are crucial in Churg-Strauss Syndrome (CSS) and may enhance the production of IgG4 antibodies. The authors assessed the IgG4 immune response in CSS patients.

Methods The authors included 46 consecutive patients with CSS (24 with active and 22 with quiescent disease), 26 with granuloma-

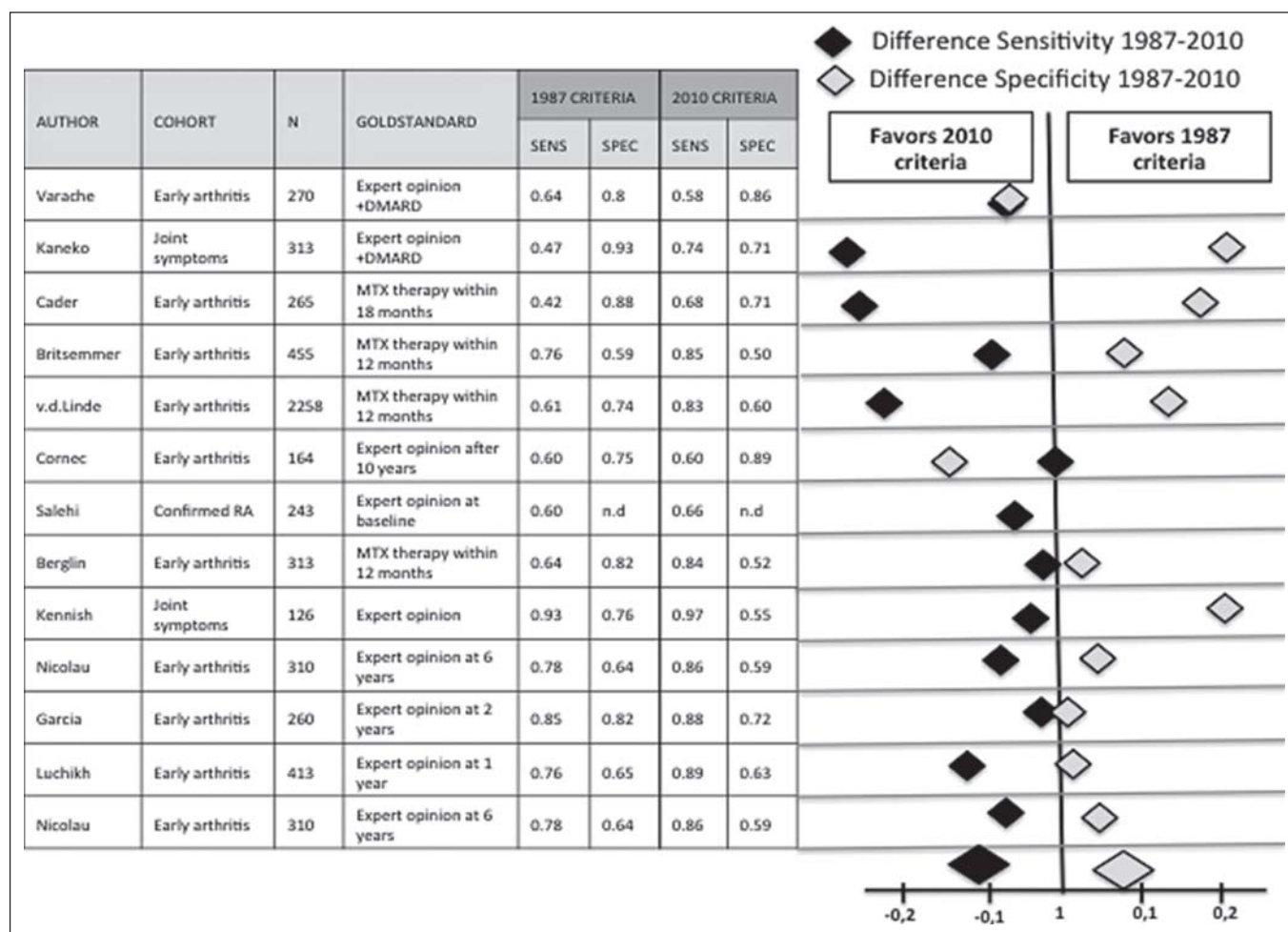


Figure 3: Radner H, et al. (# 38). Differences of sensitivity and specificity of 2010 ACR/EULAR criteria versus 1987 ACR criteria in different cohorts using different reference standards.

tosis with polyangiitis (GPA, Wegener's), 25 with atopic asthma, and 20 healthy controls, and determined serum IgG, IgM, IgA, IgE, and IgG subclass levels. Tissue infiltration by IgG4 plasma cells was assessed in 9 patients with CSS, 10 with GPA, and 22 with chronic sinusitis (11 with and 11 without eosinophilia).

Results IgG4 levels were markedly higher in active CSS patients than in controls ($p < 0.001$ vs all control groups). Serum IgG4 correlated with the number of disease manifestations ($r = 0.52$, $p = 0.01$) and the Birmingham vasculitis activity score ($r = 0.64$, $p = 0.001$). Longitudinal analysis in 12 CSS cases showed that both the IgG4 level and IgG4/IgG ratio dropped during disease remission ($p < 0.001$ and $p < 0.0001$, respectively). Tissue analysis did not show an increased IgG4 plasma cell infiltration in CSS biopsies compared with control groups.

Conclusions Serum IgG4 levels are markedly elevated in active CSS and correlate with the number of organ manifestations and disease activity.

VCAM-1 Serum Levels Are Associated with Arthropathy in Hereditary Hemochromatosis 37

V. Nell-Duxneuner¹, R. Axmann¹, E. Husar-Memmer¹, T. Dallos^{2,3}, C. Datz⁴, E. Aigner⁴, G. Schett³, J. Zwerina^{1,3}

¹LBf für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien; ²2nd Dept. of Paediatrics, Comenius University Bratislava, Slowakische Republik; ³Abt. für Innere Medizin 3, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland; ⁴KH Oberndorf

Objectives The aim of the study was to assess the role of VCAM-1 in patients with hereditary hemochromatosis (HH) with or without arthropathy.

Methods Sera from a large cross-sectional cohort of unselected HH patients ($n = 147$) were obtained and compared to healthy indi-

viduals. Serum levels of VCAM-1 were measured by ELISA and correlated to clinical measures.

Results VCAM-1 serum levels were elevated in HH patients as compared to healthy controls (mean 913 ± 456 vs 672 ± 216 ng/ml, $p < 0.0001$). Within the HH patient group, VCAM-1 levels were much higher in patients with arthropathy and joint replacement surgery. VCAM-1 levels correlated well with radiographic measures of HH arthropathy ($r = 0.36$, $p < 0.0001$). Multivariate regression analysis confirmed a highly significant association of VCAM-1 serum levels and the presence of HH arthropathy, independent from diabetes, BMI, and age.

Conclusion VCAM-1 serum levels emerge as a biomarker for hereditary hemochromatosis arthropathy.

Performance of the 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis – A Systematic Literature Review 38

H. Radner, J. Smolen, D. Aletaha

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective To summarize the diagnostic performance of the 2010 ACR/EULAR criteria from published literature performing a systematic literature search (SLR).

Methods Using a comprehensive search strategy a SLR was performed using the main databases (Medline, Embase, Cochrane central) as well as ACR and EULAR conference proceedings. Raw data of included studies were extracted in order to calculate sensitivity (SENS), specificity (SPEC), and positive and negative predictive values (PPV; NPV). Taking into account heterogeneity, meta-analyses were performed if possible.

Results In total, 1080 studies and 28 meeting abstracts could be identified of which 15 full articles (total 6503 patients) and 18 meeting abstracts (total 4116 patients) could be included. 9 full articles and 11 meeting abstracts were on patients with early arthritis; 3 articles and 3 abstracts on cohorts of patients with joint symptoms; 1 article and 3 abstracts on cohorts of patients with undifferentiated arthritis; 3 articles and 2 abstracts on cohorts of patients with confirmed rheumatoid arthritis. Regarding reference standards no significant differences were found using initiation of MTX (pooled SENS 0.85, range 0.68–0.88; pooled SPEC 0.51, range 0.32–0.72), any DMARD (pooled SENS 0.81, range 0.62–0.86; pooled SPEC 0.65, range 0.46–0.78), or expert opinion (pooled SENS 0.88, range 0.64–0.90; pooled SPEC 0.47, range 0.35–0.76). No differences were observed using different joint counts (JC): pooled SENS (95 % CI) 0.82 (0.8–0.84), vs 0.81 (0.78–0.84) vs 0.81 (0.78–0.84); pooled SPEC (95 % CI) 0.56 (0.53–0.59) vs 0.6 (0.57–0.64) vs 0.62 (0.59–0.64); 28 vs 44 vs 66/68 JC, respectively. 7 studies and 6 meeting abstracts directly compared 1987 and 2010 criteria using different gold standards showing a slightly lower overall SPEC (mean delta SPEC 2010 – SPEC 1987 criteria = –0.08) but higher overall sensitivity (mean delta SENS 2010 – SENS 1987 criteria = 0.11; **Figure 3**).

Summary/Conclusion The new ACR/EULAR criteria seem valid independent of reference standard, cohort used, or performance according to different application. Compared to the 1987 criteria higher sensitivity and almost equal specificity was observed.

BioReg – ein österreichisches Biologikaregister 39

M. Herold

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Einleitung In Österreich wurde 2009 der Verein „Biologikaregister für entzündlich rheumatische Erkrankungen e. V.“, kurz BioReg (www.bioreg.at), mit dem Ziel gegründet, ein mit anderen Ländern vergleichbares, nationales Register für entzündlich rheumatische Erkrankungen, die mit Biologika behandelt werden, zu schaffen. Die Notwendigkeit eines österreichischen Biologikaregister war unbestritten und die Einrichtung in Form eines Vereins ein praktikabler und rasch durchführbarer Weg. Seit 2010 wird an der Zusammenarbeit von BioReg mit der ÖGR und an den Ergänzungen in den beiden Vereinsstatuten gearbeitet. Seit 2012 können in das Register Patientendaten auch bei Einsatz des Biologikums außerhalb der zugelassenen Indikation eingegeben werden.

Ziel Das österreichische nationale Biologikaregister ist eine prospektive Beobachtungsstudie mit Aufzeichnung von Krankheitsaktivität beurteilt mit validierten Messinstrumenten, Therapiekontinuität und unerwünschten Ereignissen.

Methode Dokumentiert werden Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen, die mit den für die entsprechenden Erkrankungen (rheumatoide Arthritis [RA]; Spondylarthritis [SpA] und Psoriasisarthritis [PsA]) zugelassenen Biologika behandelt werden. Seit 2012 werden auch Patienten erfasst, die eine Biologikabehandlung außerhalb der Zulassung erhalten.

Ergebnisse Mit Stichtag 10. August 2012 waren die Basisdaten von 831 Patienten (492 RA, 214 SpA, 125 PsA) erfasst. Bisher sind bei BioReg 31 Ärzte als Mitglieder eingetragen, wovon 19 bereits aktiv Daten eingegeben haben. Diese 19 Mitglieder verteilen sich auf 7 Bundesländer. Die sorgfältige Überwachung und der gute Therapieerfolg zeigen sich in den Kontrollvisiten. Bei Kontrolle 3 etwa 18 Monate nach Aufnahme in das Register war bei den RA-Patienten (n = 47) die Krankheitsaktivität gemessen am DAS-28 im Mittel 2,44, der CDAI 5,18 und der RADA-5 2,7. Bei den SpA-Patienten ist bei Kontrolle 3 (n = 15) der durchschnittliche BASDAI 3,52. Unter den unerwünschten Nebenwirkungen dominieren Infektionen, die am wenigsten oft bei SpA (4,2 %), häufiger und in etwa dem gleichen Ausmaß bei RA (7,4 %) und PsA (8,1 %) gefunden wurden.

Schlussfolgerung In der relativ kurzen Laufzeit von BioReg wurde das Register erfreulich rasch angenommen, was durch die mehr als 800 dokumentierten Patientendateien belegt wird. Die hohe Akzeptanz spricht auch für die Praktikabilität der angebotenen, einheitlichen Dokumentation.

Prämature Arthrose als Symptom einer Typ-II-Kollagenopathie: Fallbericht und Literaturrecherche 40

E. Husar-Memmer¹, A. Ekici², A. Al Kaissi¹, H. Sticht³, B. Manger⁴, G. Schett⁴, J. Zwerina¹

¹LBI für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien; ²Inst. für Humangenetik,

³Inst. für Biochemie und ⁴Abt. für Innere Medizin 3, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland

Ziel Die Arthrose ist eine häufige, chronische und oft behindernde Erkrankung. Eine prä-mature Arthrose sollte den Rheumatologen dazu veranlassen, nach zugrunde liegenden Ursachen zu suchen. Wir beschreiben die klinische Präsentation und Diagnose einer Patientin mit schwerer, früh einsetzender Polyarthrose.

Methoden Wir berichten über eine Patientin mit schwerer Polyarthrose beginnend im frühen Erwachsenenalter aufgrund einer heterozygoten Mutation im COL2A1-Gen. Wir besprechen die klinischen Merkmale, die Diagnose und die bereits bekannten Mutationen von zuvor publizierten Fällen aufgrund einer PubMed-Literaturrecherche.

Ergebnisse Eine 43-jährige kaukasische Patientin von normalem Wuchs präsentierte sich mit einer 24 Jahre dauernden Vorgeschichte einer symmetrischen, polyartikulären Arthrose sowohl der großen als auch kleinen Gelenke. Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatte die Patientin bereits 6 Gelenkersatzoperationen hinter sich. Die Familienanamnese war unauffällig. Klinische, serologische, bildgebende und histologische Untersuchungen ergaben keinen spezifischen Grund für dieses ungewöhnliche klinische Bild. Eine genetische Analyse ergab schließlich eine heterozygote COL2A1-Mutation (R519C) passend zum klinischen Phänotyp der Patientin. Wir besprechen anhand einer Durchsicht der Fachliteratur das klinische Spektrum von Typ-II-Kollagenopathien mit Betonung einer frühzeitigen Arthrose als einziges Leitsymptom.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Eine ungewöhnliche klinische Symptomatik einer Arthrose sollte den Rheumatologen dazu veranlassen, nach zugrunde liegenden Ursachen zu suchen. Typ-II-Kollagenopathien sollten bei jungen Patienten mit schwerer symmetrischer Osteoarthritis auch in Abwesenheit anderer klinischer Merkmale in Erwägung gezogen werden. Die richtige Diagnose ermöglicht eine Klassifikation der Erkrankung und genetische Beratung des Patienten.

D. Rehabilitation

Dynamic Spinal Traction in Inpatient Rehabilitation of Low Back Pain: Sustained Improvement of Pain Experience 41

W. Kullich¹, B. Stritzinger¹, M. Arnold², C. Goldberger¹, H. Schwann², E. Mur³

¹Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation, LBI für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden; ²Rehabilitationszentrum/SKA der PVA, Saalfelden; ³MUI und Inst. für orthopädische Physiotherapie, UMIT, Hall in Tirol

Background/Aim Intensive multidisciplinary rehabilitation programmes can improve pain and function in chronic low back pain. Dynamic traction therapy with the device GammaSwing, which transfers rhythmic swings on the spinal column under traction, can be employed. Aim of the study was to observe if a series of dynamic extension treatments in inpatient rehabilitation would have a sustainable effect in patients with chronic low back pain.

Methods 57 patients (45 male, 12 female) with chronic low back pain were divided into 2 randomized groups at the beginning of a 3-week inpatient rehabilitation. Group A was treated with a standardised rehabilitation programme + 6 therapy units with the extension system GammaSwing (GS), while group B was treated with a standardised rehabilitation programme + 6 therapy units of back massage (MA). Pain at rest and pain on motion [measured with the visual

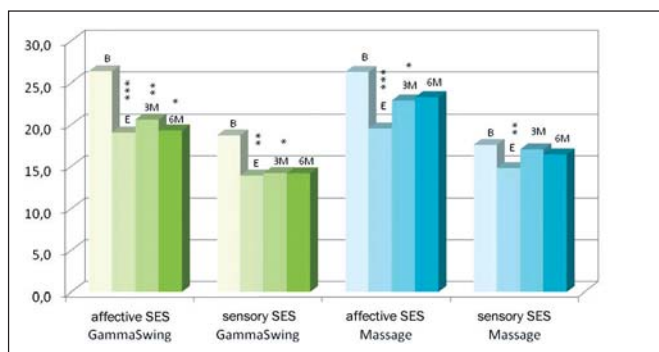


Figure 4: Kullich W, et al. (# 41). The use of GammaSwing vs massage in inpatient rehabilitation of low back pain. B: baseline; E: discharge; 3M: 3 months; 6M: 6 months; SES: Subjective Experience of Pain Scale; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

analogue scale (VAS)], finger-floor distance, and Schober's test were measured after each of the 6 treatments during the inpatient stay in the rehabilitation centre. PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), RM (Roland & Morris Disability Questionnaire), and SES (Subjective Experience of Pain Scale) were assessed and statistically analyzed at baseline (admission), after 3 weeks (discharge), after 3 and 6 months.

Results In the course of the inpatient rehabilitation stay a significant improvement of the pain parameters in both groups was observed after application of GS respectively MA. The pain on motion decreased successively during the 6 treatments. This effect was more distinctive in the GS group and showed a statistic significance from the second treatment on, but in the MA group significant changes occurred first after the fifth treatment. In contrast to this, regarding the pain at rest the massage group showed better results at the beginning of the rehabilitation. The affective SES of both groups showed

comparably good results after 3 weeks of rehabilitation. This effect could be kept up for 6 months only in the GS group. Also the sensory pain experience showed a significant improvement in the MA group, which only lasted a short time. People in employment showed a significantly reduced sensory SES after 3 months. In comparison to non-employed patients the affective SES in professionals was statistically sustainable (3 and 6 months; **Figure 4**).

Conclusion The integration of dynamic extension therapy with the GammaSwing to a rehabilitation concept achieves a sustainable, longer lasting improvement on the experience of pain in chronic low back pain than a series of massages. A positive effect on the sustainability of the inpatient rehabilitation can be obtained.

Concepts Important to People Living with Crohn's Disease and their Coverage by Patient-Reported Outcome Instruments: Patient's Perspective Elevated by a Qualitative Study 42

M. Dür¹, M. Coenen², J. Smolen¹, T. Stamm¹

¹Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW;

²Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Background/Purpose Crohn's disease (CD) has a major impact on functioning, health, and well-being, and patient-reported outcome (PRO) instruments have not been analysed from the perspective of patients with CD so far. The clinical setting often restricts the opportunities to focus on other health-determining concepts aside disease activity. We aimed to explore which concepts determining health in a positive way are important to patients with CD, their coverage by patient-reported outcome instruments, and to recommend appropriate ones for the future.

Table 4: Dür M, et al. (# 42). Characteristics of the identified patient-reported outcomes.

Abbr.	Patient-reported outcomes	Content	Items	Response options	Time frame
ADAPT	Assessment of the Demand for Additional Psychological Treatment	Need for psychological treatment	12	Visual analogue scales	Present
BDI-II	Beck Depression Inventory-II	Depression	21	4 statements: increasing severity	Past, present, future
CPWDQ	Crohn's disease perceived work disability Questionnaire	Work capacity	14	4 statements: increasing frequency (1 = never, 4 = all the time)	Last year
DS-14	Type-D Scale 14	Negative affectivity & social inhibition	14	Verifying statements (0 = false, 4 = true)	Present
EQ-5D	EuroQuoL Health Questionnaire	Health status	5	Statement (no, some, extreme problems) & visual analogue scale	Present
ESSI	ENRICH Social Support Scale	Extent of social support	7	Question 1–6 (none, a little, some, most or all of the time), Question 7 (yes/no)	Present
FIQL	Fecal Inconsistency Quality of Life Scale	Health-related quality of life	29	Different Likert scales	Present
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	Anxiety, depression	14	Frequency: 4-point Likert scale (0 = not at all, 4 = definitely)	Present
IBDQ-32	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	Health-related quality of life	32	7-point Likert scale (1 = significant impairment, 7 = no impairment)	2 weeks
IBD-SES	Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale	Self-efficacy	29	10-point Likert scale (1 = not sure at all, 10 = totally sure)	Present
LOT-R	Life Orientation Test-Revised	Optimism	8	5-point Likert scale (0 = strongly disagree, 4 = strongly agree)	Present
PAM-13	Patient-Activation Measure Short Form	Health management skills, knowledge, confidence, motivation	13	5-point Likert scale (0 = strongly disagree, 4 = strongly agree; 0 = poor, 4 = excellent)	Present
PSQ (PSQ-V) (PSQ-G)	Perceived Stress Questionnaire recent form (PSQ-V)/ general form (PSQ-G)	Perceived stress	30	4-point scale on frequency (1 = almost never, 4 = usually)	Past month/ past 2 years
PSQ-R	Perceived Stress Questionnaire Reconsidered	Perceived stress	20	4-point scale on frequency (1 = almost never, 4 = usually)	Present
RFIPC	Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns	Worries, concerns regarding IBD	25	Visual analogue scale (0 = not at all, 100 = a great deal)	Present
SF-36	Short Form 36 health survey	Health-related quality of life	36	Different response scales	4 weeks
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	Quality of life	10	7-point Likert scale on frequency (1 = all the time, 7 = none of the time)	2 weeks
STAI	State-Trait Anxiety Inventory	Anxiety about an event & trait anxiety	40	Intensity 4-point Likert scale (1 = not at all, 4 = very)	Present

Table 5: Dür M, et al. (# 42). Coverage of the health determinants which determine health in a positive way by patient-reported outcome instruments.

Health determinants ICF Codes Titles		ADAPT	BDI-II	CPWDQ	DS-14	EQ-5D	ESSI	FIOL	HADS	IBDO-32	IBD-SES	LOT-R	PAM-13	PSQ	PSQ-R	RFIPC	SF-36	SIBDQ	STAI
Appreciation																			
e4	Attitudes		+							+							+		
Coping																			
d240	Handling stress and other psychological demands		+						+		+	+	+		+	+			
Gratification (vocational)																			
nc	Not covered by the ICF																		
Gain from illness (secondary)																			
pf	Personal factor																		
Job satisfaction																			
nc	Not covered by the ICF																		
Occupational balance																			
nc	Not covered by the ICF																		
Participation (social)																			
d9	Community, social and civic life				+			+		+		+						+	+
Reflecting about one's life in an optimistic way																			
b126	Temperament and personality functions				+	+		+	+		+	+	+	+	+	+			+
b1265	Optimism					+			+			+	+	+	+				
pf	Personal factor																		
Resilience																			
b1263	Psychic stability					+				+	+								
pf	Personal factor				+	+		+	+			+			+	+	+		+
Self-efficacy																			
b1641	Organization and planning								+		+								
d177	Making decisions												+						
d570	Looking after one's health													+					
pf	Personal factor												+						
Sense of coherence																			
nc	Not covered by the ICF																		
Social support																			
e3	Support and relationships				+				+	+									
Work-life balance																			
nc	Not covered by the ICF																		

ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health; ADAPT: Assessment of the Demand for Additional Psychological Treatment; BDI: Beck Depression Inventory; CPWDQ: Crohn's disease perceived work disability Questionnaire; DS-14: Type-D Scale 14; EQ-5D: EQ-5D Health Questionnaire; ESSI: ENRICH Social Support Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IBDO-32: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire 32; IBD-SES: Inflammatory Bowel Disease – Self-Efficacy Scale; LOT-R: Life Orientation Test Revised; PAM-13: Patient Activation Measure Short Form; PSQ: Perceived Stress Questionnaire; PSQ-R: Perceived Stress Questionnaire Reconsidered; RFIPC: Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns; SF-36: Short Form 36; SIBDQ: Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; STAI: State-Trait Anxiety Inventory.

Methods A qualitative study was conducted. Told life stories were analysed by the biographical narrative interpretative method, findings were linked to concepts determining health in a positive way. Furthermore the qualitative data were analysed regarding gender differences. Two systematic literature searches were done to identify relevant concepts and clinically relevant PROs. Concepts and the items of the PROs were linked to WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) codes and compared to evaluate instruments' coverage.

Results 15 people with CD with a median age of 46 years (IQR 34–60) and median disease duration of 15 month (IQR 8–30) participated. 14 participants mentioned self-efficacy and social support (93 %), and 13 described job satisfaction (87 %) as being important, which were the 3 commonest concepts. Most of them experienced relations between their health behaviour and disease course and tried to “gain control over their disease” by being self-efficient. While participation had more meaning for men, appreciation and resilience were more important for women. Work-life balance and secondary illness gain were hardly meaningful. The 18 patient-reported outcome tools (Table 4) covered 9 different ICF codes (Table 5).

Conclusion This is the first study elaborating the coverage of patient's perspective by commonly used patient-reported outcome instruments. The use of the Perceived Stress Questionnaire – recent form is recommended because it covered most concepts, as well as the use of the Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale due to the importance of self-efficacy for people with CD. Social support, self-efficacy, and gender differences at several concepts should get more attention in clinical daily routine and in the research of people living with CD.

Gender Differences of Concepts Important to People Living with Rheumatoid Arthritis and their Coverage by Standard Measures of Function, Health, and Well-Being

43

M. Dür¹, M. Coenen², J. Smolen¹, T. Stamm¹

¹Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW;

²Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Background/Purpose Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that has a major impact on functioning, health, and well-being. Concepts which determine health in a positive way are often not addressed in a busy clinical setting. The aim of this study is to explore which concepts determine health in a positive way and are meaningful to patients with RA. Furthermore we wanted to analyse whether they are covered by patient-reported outcome (PRO) instruments and which of them could be recommended for clinical use and/or research.

Methods We conducted a qualitative narrative biographic study consisting of 3 steps (Figure 5). People with RA were asked to tell their life stories which were analysed with the biographical narrative interpretative method afterwards. Hereinafter, we linked concepts which determine health in positive way derived from a systematic literature search to the perspective of patients. Finally, we explored whether these concepts were covered by PROs identified in another systematic literature search. The evaluation of the PROs' coverage was based on the model of the WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

Results 15 people with RA with a median age of 52.5 years (IQR 35.75–62.5) and median disease duration of 24.5 years (IQR 10–59.25) participated in the qualitative study. Occupational balance, social support, participation, and coping were the most frequently mentioned meaningful concepts (Table 6). While coping was men-

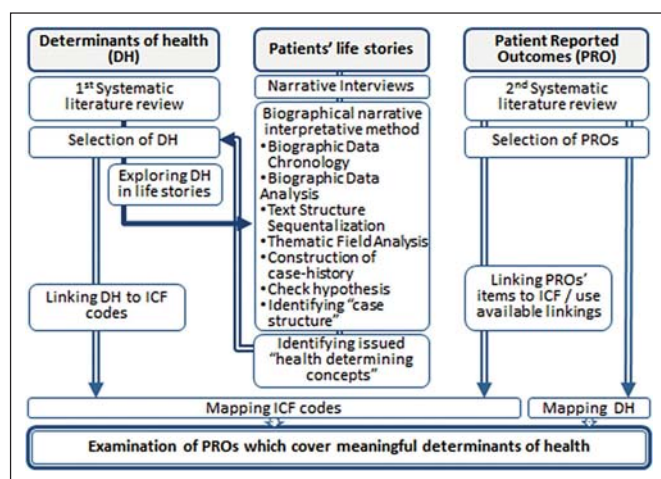


Figure 5: Dür M, et al. (# 43). Design and method.

Table 6: Dür M, et al. (# 43). Frequency determinants of health per sex.

Range	Determinants of health	n (%)	Female	Male
1	Occupational balance	12 (80)	8	4
2	Social support	10 (67)	6	4
3	Coping	9 (60)	4	5
4	Self-efficacy	7 (47)	6	1
	Reflecting in a positive way/optimism	7 (47)	7	0
5	Sense of coherence	6 (40)	4	2
	Vocational gratification	6 (40)	6	0
6	Job satisfaction	5 (33)	5	0
	Participation (social)	5 (33)	2	3
7	Appreciation	4 (27)	3	1
	Resilience	4 (27)	2	2

tioned by a higher number of men (83 % of all men), optimism and vocational gratification were only important for women (78 resp 67 %). The concept of work-life balance did not appear in the qualitative data. Secondary gain from illness was found only in 2 participants (13 %). 31 PROs were derived from the systematic literature search. The concepts coping, self-efficacy, participation, optimism, and social support were covered particularly.

Conclusion Several concepts which determine health in a positive way show a gender difference. Social support and coping should get more attention in clinical routine and research of people with RA. The use of the Life Orientation Test – Revised (LOT-R) [Scheier et al. 1994] and Functional Assessment Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) [Nicklin et al. 2010] is recommended, because they cover most determinants of health.

Educational Needs of Austrian Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Hand Osteoarthritis

44

R. Dragoi¹, M. Sadlonova², M. Ndos³, M. Dür², J. Smolen², T. Stamm²
¹University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania; ²Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; ³Academic & Clinical Unit for Musculoskeletal Nursing, Leeds Institute of Molecular Medicine, University of Leeds, UK

Background RA, PsA, and HOA are chronic disabling diseases which impact on body functions, but also on daily activities and participation in society as well as productivity and employment. As the active participation of patients is essential to successfully manage a rheumatic disease and to overcome potential limitation in daily activities and participation restrictions, it is essential to explore the educational needs of patients.

Method We conducted a quantitative study using the Educational Needs Assessment Tool (ENAT) questionnaire in a convenience sample of patients with either RA, PsA, or HOA in a rheumatology centre in Austria. 130 patients with RA, 125 patients with PsA, and 48 patients with HOA diagnosed according to the ACR criteria participated in this study. Descriptive statistics were calculated for demographic data, disease activity measures, and each item of the ENAT questionnaire. In addition, we ranked the items with the highest and lowest importance to the patients and compared between all 3 diseases.

Results 130 RA Patients (75 % female), 125 PsA patients (45 % female), and 48 HOA patients (83 % female) participated in the study. Age was comparable between the 3 groups (mean ± SD in RA: 56 ± 13.5 years; PsA: 51 ± 10.5 years; HOA: 64 ± 7 years), however, patients with HOA were slightly older. Mean disease duration ranged from 11 (both RA and PsA) to 14 years (HOA). A high percentage of patients (above 70 %) in each group expressed interest to receive education about their disease. RA and PsA patients described almost similar educational interests (items marked “extremely important” and “very important” were collapsed into one category), while HOA patients had also similar, but somewhat different interests. This refers to “Taking the best medicine for me” (RA group: 56.9 %, PsA group: 55.2 %, HOA group: 44.4 %), “What the side-effects of my medicines are” (RA group: 57.6 %, PsA group: 57.6 %, HOA group: 62.5 %), “Ways my arthritis can be treated” (RA group: 58.5 %, PsA group: 55.2 %, HOA group: 58.3 %), and “What might happen in the future” (RA group: 60 %, PsA group: 60 %, HOA group: 58.3 %). In addition, patients in the HOA group were most interested in “Things that should be avoided to do” (58.3 %) and “Foods and vitamins that might help” (54.2 %), deal with their disease. The following items were considered less important to know by patients of all 3 groups: “Where I can find groups who will help me to cope with arthritis” (RA group: 22.3 %, PsA group: 25.6 %, HOA group: 27.1 %) and “Who I can ask about financial help” (RA group: 22.3 %, PsA group: 26.4 %, HOA group: 18.8 %). Questions describing depression were also rated low by the RA group [“Why I am feeling down or depressed” (20 %), “Ways to deal with moods or depression” (18.5 %)].

Conclusions Educational interests of patients with RA and PsA were most similar, while the interests of HOA patients differed slightly from those 2 groups. As a large percentage of patients expressed interest in education in general, the ENAT might be an interesting tool to assess individual needs. While there are hardly structured education sessions for patients with arthritis in Austria, education may be taught informally by health professionals. Our findings of the ENAT questionnaire may also be useful in guiding physicians and health professionals in elaborating individualized and target-centred treatment programmes for patients with arthritis.

Acknowledgments The author Razvan Gabriel Dragoi benefited by a fellowship from the POSDRU/88/1.5/S/63117 grant.

E. Sozioökonomie/Berufspolitik

Der niedergelassene Rheumatologe in Österreich – erste Leistungsposition für Rheumatologie ab 1. Juli 2012

45

R. Puchner
 Rheumatologische Praxis, Wels

Ziel Die Gesamtzahl österreichischer Rheumatologen ist gering. Die ambulante rheumatologische Versorgung wird in Österreich mehrheitlich durch Ärzte in überfüllten Krankenhausbambulanzen mit langen Wartezeiten erbracht. Der Anteil an niedergelassenen Rheumatologen ist im Vergleich zu Deutschland sehr niedrig. Ein wesentlicher Grund dafür dürfte sein, dass rheumatologisch tätige Ärzte in einer Kassenpraxis mit den fehlenden spezifischen (das Fach Rheumatologie betreffenden) Abrechnungsmöglichkeiten unzufrieden sind.

Methoden Im Frühjahr 2011 wurden erstmals konkrete Verhandlungen zwischen Vertretern der oberösterreichischen Ärztekammer und der Gebietskrankenkasse (GKK) aufgenommen. In Österreich gibt es entsprechend der Anzahl der Bundesländer 9 Länderkammern, die mit den ebenfalls 9 österreichischen Gebietskrankenkassen die Leistungspositionen und Honorare verhandeln bzw. bestimmen. Die überwiegende Mehrzahl österreichischer Patienten ist durch ihre (Landes-) Gebietskrankenkasse versichert. Die Honorare der GKK bestimmen im Wesentlichen das Einkommen der niedergelassenen Ärzte in Österreich und damit auch Ausstattung, Umfang und Positionierung eines Facharztes. Eine ärztlicherseits erbrachte Leistung kann aber in einem Bundesland im Vergleich zu einem anderen gleichwertig, unterschiedlich oder eben überhaupt nicht erstattet werden. Üblicherweise erfolgt aber eine bundesweite Abstimmung und Angleichung der Leistungspositionen.

Ergebnisse Erfreulicherweise ist es mit 1. Juli 2012 gelungen, die erste Leistungsposition für Rheumatologie in die oberösterreichische Honorarordnung aufzunehmen. Die Position 10R „rheumato-logische Therapieeinstellung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika bzw. deren Therapieüberwachung“ wird mit € 60,- einmal im Quartal vergütet und ist nur von Fachärzten mit Zusatzfach Rheumatologie verrechenbar. Die Verrechenbarkeit ist derzeit mit 7 % der Fälle (aller in einem Quartal abgerechneten Patienten, nicht nur der an einer [Poly-] Arthritis erkrankten) limitiert. Die Position ist nur 1× pro Fall und Quartal verrechenbar. Die Verhandlungen waren langwierig, aber stets korrekt. Die Kammer hat bei den Besprechungen der vergangenen Monate dem Leiter der berufsständischen Sektion der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie freie Hand gelassen und stets den Rücken gestärkt. Gerade die Höhe der Position war bis zuletzt ein Verhandlungsthema, konnte aber schließlich doch „gehalten“ werden. Die Höhe des Betrages sollte den Stellenwert der Rheumatologen in der kassenärztlichen Praxis symbolisieren, außer Acht lassend die noch sehr hohen Einschränkung der Verrechenbarkeit. Dieses hohe Limit muss jedoch vorläufig in Kauf genommen werden. Der Präzedenzcharakter der neuen Position für die anderen Bundesländer ist allen Beteiligten bewusst.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Dies ist ein wesentlicher Fortschritt und geradezu als ein Meilenstein für die Berufsgruppe der Rheumatologen in Österreich anzusehen. Erstmals wird eine ärztliche Tätigkeit, die vordergründig mit Wissen, Erfahrung, zeitlichem Aufwand und Zuwendung einhergeht, entsprechend vergütet, und eben nicht ausschließlich eine apparative Leistung. Es ist zu hoffen und wohl auch zu erwarten, dass diese Leistungsposition in den nächsten Monaten auch in den anderen Bundesländern eingeführt wird. In der Folge ist ein Zuwachs an niedergelassenen Rheumatologen zu erwarten und damit eine Verbesserung der Versorgung von Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen.

Rheumatologische Versorgung in Österreich – eine Staterhebung 46

R. Puchner¹, M. Gaugg², W. Graninger²

¹Rheumatologische Praxis, Wels; ²Abt. für Rheumatologie, MUG

Ziel Erhebung der Umsetzung der internationalen Empfehlungen zum Behandlungsmanagement der rheumatoiden Arthritis in Österreich („treat-to-target“).

Methoden Ein Fragebogen wurde an alle 494 Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) postalisch versandt. Es wurden folgende Aspekte berücksichtigt: Infrastruktur der Behandlungseinheit, Dokumentation und Qualitätssicherung, Gestaltung der Patienteninformation und Therapievereinbarung, Erfassung der Krankheitsaktivität, Konsequenzen der Dokumentation und Einfluss auf die Therapie, Hindernisse für optimale Betreuung.

Ergebnisse Die durchschnittliche Fallzahl von chronischer Polyarthritiden bei den teilnehmenden Rheumatologen beträgt 15 Patienten pro Woche. Die Dokumentation der Patientenbehandlung erfolgt in

80 % durch den Arzt, in 20 % unterstützen medizinische Fachkräfte die Dokumentation. Rheumatologisch ausgebildetes, nicht-ärztliches Fachpersonal wird in 29 % der Praxen und Ambulanzen eingesetzt. In 88 % bzw. 81 % werden schriftliche Informationsmaterialien bzw. die Aufklärungs- und Einverständnisformulare der ÖGR zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis verwendet. 82 % der Mediziner nehmen regelmäßig an Qualitätszirkeln und Arbeitskreisen teil. Zur regelmäßigen Erfassung der Krankheitsaktivität verwenden 71 % der Antwortenden immer einen validierten Summenwert, bei allen Angaben ist allerdings die geringe Rücklaufquote der Befragung zu berücksichtigen (15 %). Als stärkstes Hindernis für eine optimale zielorientierte Therapie werden die fehlenden Abrechnungsmöglichkeiten der ärztlichen Leistungen mit den Krankenkassen gesehen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die teilnehmenden Rheumatologen haben einen entsprechenden Informationsstand über das Management von Patienten mit rheumatoider Arthritis und dokumentieren überwiegend selbst den Krankheitsverlauf. Der unterstützende Einsatz von spezialisierten Fachassistenten wird mehrheitlich sowohl in niedergelassenen als auch in stationären Einrichtungen gewünscht. Die „Treat-to-target“-Empfehlungen werden im Rahmen der ökonomischen Gegebenheiten von der überwiegenden Mehrheit der befragungsaktiven Rheumatologen umgesetzt.

ACQM als Beispiel für eine webbasierte Registerlösung 47

M. Schirmer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel Die Bedeutung von nationalen und internationalen Registern ist für die Erfassung von Real-life-Daten in der Rheumatologie heute unbestritten. Prinzipiell können Register mit oder ohne IT-Unterstützung geführt werden. Die Praktikabilität der gewählten Technik in der klinischen Praxis kann dabei ausschlaggebend für die Aufnahme von Routinepatienten in das Register sein. Ziel des Projektes war es, eine webbasierte IT-Lösung für die Anwendung als Rheumaregister in der klinischen Praxis anzubieten.

Methoden Aufbauend auf die Erfahrungen von Swiss Clinical Quality Management (SCQM) wurde eine webbasierte IT-Lösung entwickelt, die voll in die tägliche Routine integrierbar ist (Open Clinical Quality Management [OCQM]; österreichische Version: Austrian Clinical Quality Management [ACQM]). Zudem bietet OCQM wesentliche Hilfsmittel für die klinische Praxis:

- Anpassung an den Routinearbeitsablauf durch Aufgliederung der Datenerfassung in Anamnese, Klinik, Befunde usw.
- Ermöglicht gezielte Delegation von einzelnen Arbeitsschritten an nicht-ärztliches Personal oder Studenten.
- Ausbaufähigkeit mittels Expertensystem (z. B. für Medikationeneingabe bezüglich Interaktionen, Nebenwirkungen, Kontraindikationen und entsprechenden Dosisanpassungen).
- Kann Fehlerquote reduzieren.
- Automationsunterstützte Berichtgenerierung statt Diktat.
- Kann helfen, kostbare Zeit zu sparen.

Ergebnisse ACQM ist nur ein Beispiel für eine webbasierte Registerlösung. Aufgrund der Modularität des ACQM-Programms werden derzeit neben einem Modul zur allgemein-internistischen Untersuchung auch solche zur rheumatologischen Erstuntersuchung und zur Untersuchung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, Spondylarthritis, Psoriasis arthropathica und Polymyalgia rheumatica angeboten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Zur Implementation eines derartigen IT-Systems bedarf es in Österreich insbesondere noch der Abstimmung mit der Elektronischen Gesundheitsakte (ELGA). Sollte das Einspielen der Laborbefunde in die Module von ACQM möglich sein, wäre dies eine weitere Arbeitserleichterung für die klinische Praxis.

F. Sonstiges

Nur eine Phlegmone? – Erstmanifestation einer Wegener-Granulomatose

48

K. Schmied, M. Kasper, B. Duhm, M. Mustak

2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Einleitung Ein 48-jähriger Patient kommt zur stationären Aufnahme mit einer phlegmonösen Rötung und Schwellung des rechten Auges und einem Erythema nodosum an allen vier Extremitäten. Ergänzend bestehen Fieber, Dyspnoe und Abgeschlagenheit seit einigen Tagen. Aufgrund der erhöhten Entzündungswerte (CRP 113mg/dl, BSG 41/h) wird von einer Orbitaphlegmone ausgegangen und eine antibiotische Therapie etabliert. Der Patient fiebert weiterhin, CRP ist steigend. Eine Biopsie einer Effloreszenz am linken Oberschenkel wird durchgeführt. Histologisch wird ein Erythema nodosum diagnostiziert. Es wird davon ausgegangen, dass dieses infektassoziiert ist. Bei Nichtansprechen der Antibiose wird erneut biopsiert – dieses Mal direkt vom rechten Unterlid. Der histologische Befund ist mit einer Wegener-Granulomatose vereinbar. Die Therapie mit Kortison führt prompt zu einer Besserung der Symptomatik.

Der Fall Ein 48-jähriger Patient kommt zur stationären Aufnahme mit multiplen kutanen Veränderungen: (1) eine phlegmonöse Rötung des rechten Auges und (2) ein druckschmerzhaftes Erythema nodosum der Extremitäten. Weiters klagt der Patient über Fieber, Dyspnoe und Abgeschlagenheit seit einigen Tagen. CRP und BSG sind bei Aufnahme erhöht. Weiters auffällig waren eine Thrombopenie und eine normozytäre Anämie. Bei klinischem Verdacht auf eine Phlegmone wurde der Patient dermatologisch, ophthalmologisch und HNO-ärztlich begutachtet. Eine Hautstanze wurde aus einer Läsion am Oberschenkel genommen. Immunhistochemisch zeigten sich Infiltrate aus Granulozyten, Histiocyten und T-Lymphozyten; B-Lymphozyten waren nur spärlich enthalten. In Zusammenschau der Befunde und der Klinik wurde zunächst ein infektassoziiertes Erythema nodosum bei Erysipel im Bereich der rechten Orbita diagnostiziert. Eine antibiotische Therapie mit Clindamycin wurde eingeleitet. Zum Ausschluss einer Orbitabeteiligung wurde ein CT der NNH durchgeführt. Diese zeigte als auffallendsten Befund rechts periorbital eine Weichteilschwellung ohne abszessartige Veränderungen, intraorbital keine Auffälligkeiten. Weiters zeigten sich diskrete Verschattungen am Boden beider Kieferhöhlen sowie am Boden der linken Keilbeinhöhle. Bei fehlendem Ansprechen auf die initial eingeleitete Therapie erfolgte schlussendlich unter dem Verdacht auf ein Autoimmuneschehen eine zweite Biopsie, diesmal im Bereich der Orbita und des rechten Unterarmes. Die direkte Immunfluoreszenz ergab Ablagerungen von IgM, IgA und Fibrinogen an mehreren, von C3 an zahlreichen Gefäßen. C3 zeigte sich auch granulär entlang der Junktionszone. Der Befund war mit einer Vaskulitis vereinbar. Die Histologie der Hautstanzen zeigte eine beginnende granulomatöse Vaskulitis wie bei Wegener-Granulomatose. ANAs, ANCAs und RF waren negativ. Im Harn wurden Erythrozyten sowie Protein nachgewiesen. Ein Harnsediment war unauffällig. Procalcitonin und Leukozytenzahl im Blut blieben immer im Normbereich. In allen abgenommenen Blutkulturen zeigte sich weder Bakterien- noch Pilzwachstum. Außerdem wurden Infektionen mit Herpes-simplex-, Varicella-zoster-, Adeno-, Coxsackie-, Entero-, Masern-, Röteln-, Parvo- und Epstein-Barr-Viren sowie Syphilis, Borreliose, Salmonellose, Chlamydien, Mycoplasmen und Yersinien als Auslöser für das Zustandsbild des Patienten serologisch ausgeschlossen. Bei Verdacht auf eine auto-immune Genese wurde eine Steroidtherapie etabliert, unter welcher sich das klinische Zustandsbild – die Effloreszenzen an den Extremitäten sowie am rechten Auge – deutlich besserte. Die Entzündungswerte waren ebenfalls rückläufig.

Zusammenfassung Bei unserem Patienten wurde initial sowohl dermatologisch, augen- und HNO-ärztlich eine Phlegmone mit para-infektiösem Erythema nodosum diagnostiziert und daraufhin eine antibiotische Therapie eingeleitet. Zur richtigen Diagnose „Wegener-Granulomatose“ führte schließlich die Tatsache, dass der Patient auf die eingeleitete antibiotische Therapie nicht ansprach und bei Erythema nodosum der Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung naheliegt.

Die Diagnosesicherung brachte der histologische Befund. Interessant an diesem Fall ist, dass sich die WG hier in einer ganz speziellen Form erstmanifestiert hat. Manchmal ist es schwierig, allein durch die Klinik, vor allem bei Bestehen von Fieber, eine infektiöse Erkrankung von einer Autoimmunerkrankung zu unterscheiden.

Avβ3 Integrin Inhibition with Cilengitide both Prevents and Treats Collagen-Induced Arthritis

49

D. Sykouri¹, N. Geetha², S. Hayer², P. Mandl², J. Smolen^{2,3}, G. Prager², K. Redlich²

¹Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW;

²Medizinische Universität Wien; ³KH Hietzing, Wien

Background/Purpose Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by synovial inflammation and osteoclast- (OC-) mediated bone erosions. AlphaVbeta3 (αvβ3) integrin is highly expressed in osteoclasts and its inhibition disturbs their function. Avβ3-blocking antibodies can reduce bone resorption and mice lacking β3 are osteopetrotic. However, the role of αvβ3 in the development of collagen-induced arthritis (CIA), a well established model for human RA, has not been examined extensively. We aimed to study the role of the αvβ3 inhibitor cilengitide, a synthetic Arginine-Glycine-Asparagine amino acid peptide (RGD peptide), on osteoclastogenesis and its efficacy in preventing and treating CIA.

Methods For *in vitro* analysis, mouse bone marrow-derived cells (BMCs) were differentiated into tartrate-resistant acid phosphatase positive (TRAP+) mononuclear OC precursor cells (pre-OCs) and TRAP+ multinucleated mature OCs in the presence of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). Cilengitide was added in increasing concentrations (2 nM to 20 μM) to the culture. Moreover, we performed these osteoclastogenesis assays on plates coated with RGD containing matrix molecules such as osteopontin, fibronectin, and fibrinogen, but also on Poly-D-lysine coatings to assess for αvβ3 independent adhesion. For *in vivo* analysis, CIA was induced in 6–8-week-old male DBA/1 mice by immunisation with bovine type-II collagen at day 1, followed by boosting at day 21. For the CIA prevention study mice were injected 1.5 mg/kg cilengitide (n = 15) or placebo (n = 15) subcutaneously (s.c.), 5 days per week, starting one day prior to CIA induction until day 53. In the CIA treatment study mice with established arthritis were randomized and treated s.c. with 1.5 mg/kg (low-dose, n = 19) or 75 mg/kg (high-dose, n = 7) cilengitide or placebo (n = 21) 5 days per week until day 59. The preventive and treatment effects were evaluated by investigating the clinical course of arthritis assessed by paw thickness and grip strength.

Results *In vitro* increasing concentrations of cilengitide (IC₅₀: 250 nM) dose-dependently reduced pre-OC numbers on all plate coatings, indicating an inhibiting effect at the early stage of pre-OC proliferation. OCs were significantly reduced between 20 nM and 200 nM, followed by complete blockade of OC formation above 2 μM. At 200 nM an intriguing morphological difference was observed with reduction in OC size, suggesting that cilengitide may disrupt spreading and the fusion capacity at the early pre-OC stage. In the *in vivo* preventive experiment, cilengitide significantly reduced incidence (92.8 % vs 40 %) and severity of CIA as evidenced by the reduction of the clinical disease activity scores of paw swelling and grip strength. In the *in vivo* treatment experiment, both low-dose and high-dose cilengitide effectively inhibited the progression of established arthritis.

Conclusions Osteoclastogenesis requires intact αvβ3 integrin function. Systemic αvβ3 integrin inhibition with cilengitide potentially prevents and treats experimental CIA arthritis. Therefore, cilengitide may be a novel therapeutic target in RA.

Similar Problem in the Activities of Daily Living, But Different Experience – A Qualitative Analysis in Six Rheumatic Conditions and Eight European Countries

50

T. Stamm¹, R. Hieblinger², C. Boström³, C. Mihai⁴, F. Birrell⁵, C. Thorstensson⁶, V. Fialka-Moser⁷, S. Meriaux-Kratochvila⁸, J. Smolen¹, M. Coenen⁹

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; ²Physikalische Medizin und Rehabilitation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; ³Inst. for Neurobiology, Cares Sciences and Society, Stockholm, Sweden; ⁴Dept. of Rheumatology, Internal Medicine, Carola Davila University, Bucharest, Romania; ⁵Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, Newcastle University, UK; ⁶Spenshult, Dept. of Research and Development, Oskarström, Sweden; ⁷Univ.-Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, MUW; ⁸Abt. für Gesundheit, University of Applied Sciences, FH Campus Wien; ⁹Inst. für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Objective To compare the concepts of functioning in daily life important to patients with 6 rheumatic conditions for similarities and differences regarding their qualitative content.

Method A qualitative analysis of 44 focus groups of 8 European countries in 229 patients with fibromyalgia, hand osteoarthritis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and systemic sclerosis using the WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) as a framework. Concepts and, where necessary, also sub-concepts and transcripts were combined and compared independently by 2 researchers who – in case of disagreement – achieved consensus through discussion.

Results 20 concepts out of 109 were described similarly in all 6 diseases, eg, body image, fatigue, emotional issues, mobility, and hand function. However, even if the same concept was mentioned, patients' experiences were different, such as mental and physical aspects limiting the ability to drive in patients with fibromyalgia compared to only physical problems in all other diseases. Within body functions and structures, several concepts were relevant for certain conditions only.

Conclusion A large number of similar problems is mentioned as "typical" by patients with different rheumatic conditions. These could probably be targeted, with a disease-specific approach, in interventions by non-physician health professionals.

The Polyphenols Curcumin and Resveratrol Effectively Block IL-1 β and PMA-Induced IL-6 and VEGF-A Expression in Human Synovial Fibroblasts

51

B. Klösch¹, E. Dietersdorfer¹, H. P. Kiener², G. Steiner²

¹LBI für Rheumatologie und Balneologie, Wien-Oberlaa; ²Medizinische Universität Wien

Aim Polyphenols such as curcumin (diferuloylmethane) and resveratrol (trans-3,4,5-trihydroxystilbene) have a wide range of pharmacological and biological activities. The anti-oxidant, anti-inflammatory, and apoptotic effects of these compounds have been assessed in various *in vitro* and *in vivo* systems. This study investigated possible anti-inflammatory effects of curcumin and resveratrol on a human synovial fibroblast cell line (MH7A) and FLS obtained from RA patients. Particular attention was paid to the modulation of IL-6 and VEGF-A expression by these substances.

Methods The human synovial fibroblast cell line MH7A and FLS derived from RA patients were stimulated with IL-1 β (10 ng/ml) or PMA (100 ng/ml) in the absence or presence of increasing concentrations of curcumin or resveratrol (12.5–100 μ M). After 6 h, the cell culture supernatants were harvested and IL-6 and VEGF-A release was quantified by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Furthermore, modulation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) such as p38 and ERK1/2 as well as transcription factor NF- κ B were analysed by immuno-blotting.

Results Both curcumin and resveratrol effectively blocked IL-6 and VEGF-A expression in MH7A cells and RA-FLS in a concentration-dependent manner. Notably, VEGF-A expression was only induced by PMA, but not by IL-1 β , and could be detected only 6 h after stimulation. In MH7A cells however, VEGF-A expression could not be detected. Furthermore, both substances induced deactivation of ERK1/2 and blocked activation of NF- κ B.

Summary/Conclusion Curcumin and resveratrol are natural compounds representing strong anti-inflammatory effects and could be natural remedies in the treatment of chronic inflammatory diseases like RA.

Alimentärer Marasmus bei Schizophrenie als Ursache einer Gichtarthritis

52

M. Kasper¹, M. Thalhammer², G. Strau³, M. Mustak¹, J. Steidl²

¹Rheumatologie, ²Psychiatrie und ³Radiologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Ziel Diagnose einer Gichtarthropathie bei Patienten mit Arthritis und Mangelernährung infolge einer psychiatrischen Erkrankung.

Methoden Fallpräsentation.

Ergebnisse Wir präsentierten den Fall eines 40-jährigen Mannes mit Schizophrenie, der aufgrund von Wahnideen (Vergiftungs-ideen) seine Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr so stark reduzierte, dass es zu einer Kachexie (BMI 12,2) kam, die eine vorübergehende Behandlung auf einer ICU notwendig machte. Nach internistischer Betreuung für 7 Tage wurde der Patient auf die psychiatrische Abteilung transferiert. Der Patient stand aufgrund seiner schizophrenen Erkrankung schon mehrmals in stationärer psychiatrischer Behandlung. Auch damals lag aufgrund von Vergiftungs-ideen eine ausgeprägte Mangelernährung vor. Während des stationären Aufenthalts auf der Psychiatrie begann der Patient unter neuroleptischer Therapie (Olanzapin bis max. 35 mg tgl.) wieder ausreichend zu essen und zu trinken. Der Patient berichtete über heftige Schmerzen in beiden Händen, es zeigten sich deutlich geschwollene Gelenke. Zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung durch den Konsiliarreumatologen lagen 8 geschwollene sowie 8 druckschmerzhaft Gelenke vor (PIP 2–5 bds., Faustschlussdefizit 3 cm, Gaenslen-Zeichen bds. neg.). Zu diesem Zeitpunkt lag Kreatinin bei 1,16 mg/dl, Harnsäure bei 6,4 mg/dl und CRP bei 31,6 mg/dl. Rheumafaktoren, CCP-Ak, ANA, dsDNA-Ak und ENA-Ak waren negativ. Das klinische Erscheinungsbild legte die Verdachtsdiagnose einer Gichtarthropathie nahe. Eine Punktion der Gelenke lehnte der Patient wiederholt ab, sodass vorerst eine symptomatische analgetische Therapie mit Diclofenac erfolgte.

Es kam nur zu einer mäßigen Besserung der Beschwerden. Um eine Basistherapie einleiten zu können, wurde dem Patienten eine weiterführende Diagnostik abermals nahegelegt. Schließlich willigte er in eine Untersuchung mittels Gicht-CT (Dual-Energy-CT) ein. Im Gicht-CT zeigten sich Uratablagerungen volarseitig des linken PIP-IV-Gelenkes, geringer ausgeprägte Uratablagerungen zusätzlich auch noch im rechten MCP-V-Gelenk. Winzige, nahezu punktförmige Uratablagerungen fanden sich auch volarseitig des linken PIP-II-Gelenkes sowie in den Weichteilen – angeordnet um die Grundphalangen des zweiten und dritten Strahles rechts sowie des zweiten Strahls links. Es konnte nun eine Therapie mit einem Urikostatikum (Allopurinol 100 mg tgl.) sowie niedrig dosierten Kortikosteroiden (Aprednisolon 25 mg tgl. in ausschleichender Dosierung) begonnen werden. Die Entzündungsparameter normalisierten sich und dem Patienten wurden rheumatologische Kontrollen nahegelegt.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Bei Patienten mit Unterernährung ist bei Auftreten von Gelenkschmerzen differenzialdiagnostisch an eine Gichtarthropathie zu denken. Bei diesen Patienten entspricht das klinische Erscheinungsbild nicht dem typischen von Gichtpatienten. Bei seronegativen Patienten, die eine Punktion ablehnen oder bei denen eine Punktion schwierig durchführbar ist, erweist sich das Gicht-CT als wertvolles diagnostisches Werkzeug.

The H₂S-Donor Sodium Hydrogen Sulphide Effectively Attenuates TNF- α and IL-6 Expression in the Human Monocyte Cell Line U937

53

S. Löbsch¹, G. Steiner², B. Kloesch¹¹LBI für Rheumatologie und Balneologie, Wien-Oberlaa; ²Medizinische Universität Wien

Objective Approximately 1 % of the European population suffer from rheumatoid arthritis (RA), a chronic systemic inflammatory disease. Enhanced severe changes in the synovium and articular structures are characteristic features. To relieve arthritis pain and reduce or slow the pathogenetic processes, treatments include drugs (eg, “biologicals”), surgery, and balneotherapy (ie, Oberlaa’s sulphur baths). Mononuclear cells, namely lymphocytes and monocytes, are considered to enforce the severity of RA dramatically. Their role as initiators of RA is unlikely but secretion of mediators by activated cells have broad proinflammatory, destructive, and remodelling functions. The object of this work was to analyze the efficacy of sodium hydrogen sulfide (NaHS) treatment on LPS-stimulated monocytes (U937 cell line).

Methods After phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) treatment (10 ng/ml) for 24 hours, U937 cells were incubated with increasing concentrations of NaHS (0.125–1.0 mM) for 30 minutes before being stimulated for 6 hours with lipopolysaccharide (LPS; 100 ng/ml). In parallel, LPS-stimulated U937 cells have been treated with NaHS after 3 hours again. To quantify IL-6, TNF- α , and IL-1 β secretion, enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) were performed. The effect of H₂S on ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases (MAPKs) modulation was examined by western blot analysis.

Results Our data strongly suggest that H₂S suppressed IL-6 and TNF- α expression intrinsically. The highest H₂S concentration (1.0 mM) reduced TNF- α and IL-6 production up to 40–50 %. Moreover, re-treatment of LPS-stimulated cells with NaHS resulted in almost complete IL-6 repression. Unlike suppressive effects of H₂S on IL-6 and TNF- α expression, high concentrations of H₂S stimulated IL-1 β expression dramatically. We also observed that high H₂S concentrations (0.5–1.0 mM) induced phosphorylation of ERK1/2. U0126, a specific inhibitor of MEK1/2, suppressed TNF- α , IL-6, and IL-1 β expression completely, while SB203580, a specific inhibitor of p38-MAPK pathway, blocked only IL-6 expression.

Summary/Conclusion H₂S is a gaseous molecule with controversial effects. Its anti-inflammatory properties resulted in downregulation of IL-6 and TNF- α expression whereas its proinflammatory effects led to ERK1/2 phosphorylation and enhanced IL-1 β expression.

Foxp3+ Regulatory T Cells that Lack CD25 Expression Might Serve as a Marker to Diagnose and Monitor Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients with Kidney Involvement

54

L. Göschl, M. Bonelli, J. Smolen, C. Scheinecker

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective CD4+CD25–Foxp3+ T cells have been shown to be a population of regulatory T cells which are increased in SLE patients. So far their detailed role in SLE patients has not been elucidated. We therefore investigated the role of disease activity, treatment, and organ involvement on proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells in SLE patients.

Methods Percentages of CD4+CD25–Foxp3+ regulatory T cells were determined in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in HC (n = 21) and SLE patients (n = 61) by 6-colour flow cytometry (FACS). In selected SLE patients suffering from active glomerulonephritis, proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells were analyzed in urine samples. Percentages of CD4+CD25–Foxp3+ T cells were correlated with clinical data, the immunosuppressive therapy, and disease activity indices. Additionally time course analyses of proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells were performed in patients

suffering from active glomerulonephritis before and after treatment with cyclophosphamide and in patients with active skin involvement before and after cortisone treatment.

Results Proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells were significantly increased in SLE patients as compared to HC and proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells were significantly higher in active SLE patients as compared to inactive patients. Moreover we observed a significant correlation of % CD4+CD25–Foxp3+ T cells with the disease activity scores SLEDAI, ECLAM, and SIS and with the daily cortisone dose. Time course analysis revealed no influence of cortisone treatment on the percentage of CD4+CD25–Foxp3+ T cells in patients with active skin involvement, whereas cyclophosphamide treatment of patients with active glomerulonephritis led to a decrease in CD4+CD25–Foxp3+ T cells, reflecting the role of the disease activity on proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells. Further analyses of the different organ involvements revealed that only patients with renal involvement had significantly higher proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells among SLE patients. Proportions were even increased in active nephritis patients as compared to patients with chronic kidney disease. Furthermore we observed a significant correlation between proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells and the extent of proteinuria and could detect CD4+CD25–Foxp3+ T cells in urinary samples of patients suffering from active nephritis.

Summary/Conclusion Proportions of CD4+CD25–Foxp3+ T cells are significantly increased in SLE patients with renal involvement. Since CD4+CD25–Foxp3+ T cells also correlate with the extent of proteinuria and were found to be decreased after cyclophosphamide treatment in long time course analyses, CD4+CD25–Foxp3+ T cells might represent a new biomarker to recognize and monitor patients with renal involvement.

The Role of miR-146 in Inflammatory Arthritis

55

V. Saferding¹, E. Goncalves Alves¹, B. Niederreiter¹, C. Böhm¹, A. Fischer¹, A. Puchner¹, E. Sahin², J. Smolen¹, K. Redlich¹, S. Blüml¹¹Univ.-Klinik für Innere Medizin III und ²Inst. für Physiologie, Medizinische Universität Wien

Objective During activation of innate immunity, miR-146a is an important regulator of the acute inflammatory response. Elevated miR-146a expression is observed in human diseases, such as in the synovial tissue of arthritic patients. However, the consequence of this increase and its influence on the course of the disease is not clear yet. Thus the role of miR-146a in inflammatory arthritis is not known.

Methods We induced K/BxN serum transfer arthritis in wild-type and miR-146a–/– mice, disease severity was assessed clinically and histologically. Serum cytokine levels were measured by ELISA. FACS analysis of the spleens was performed to determine its cellular composition.

Results Absence of miR-146a leads to increased clinical signs of the serum transfer arthritis. In line, higher serum levels of the proinflammatory cytokines IL-12 and TNF were measured in the serum of miR146a–/– mice compared to wt mice. When we analyzed the cellular composition of spleens after induction of serum transfer arthritis, we found elevated numbers of monocytes/macrophages in miR-146a-deficient mice compared to wt. Although *in vitro*-generated macrophages and dendritic cells did not show any difference in the cytokine production, we found increased activation of these cells *in vivo*.

Summary/Conclusion These data demonstrate that miR-146a serves as a negative regulator of inflammatory arthritis, as miR146a-deficient animals develop more severe clinical signs of serum transfer arthritis and produce significantly higher amounts of proinflammatory cytokines compared to wt mice. It needs to be clarified whether the cytokine levels in the serum of immunised miR-146a–/– mice derive from an enhanced myeloid cell number or emerge from a higher cytokine production of these cells. However, miR-146a seems to regulate the number of proinflammatory cells and moreover their activation status.

Functional Impairment in an Animal Model for Rheumatoid Arthritis Assessed as Changes in Gait Is due to Joint Destruction but Not Synovial Inflammation *Per Se*

56

S. Hayer, G. Bauer, C. Aschauer, T. Shvets, B. Niederreiter, J. Smolen, K. Redlich

Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective To investigate the individual impact of synovial inflammation, subchondral bone erosion, or cartilage damage on functional impairment in an animal model of rheumatoid arthritis (RA).

Methods We analysed gait profiles in human tumour necrosis factor transgene (hTNFtg) animals, using the video-based Catwalk gait analysis system (from Noldus, Netherlands). In this system, mice run along an illuminated glass plate. A digital camera measures light emissions resulting from the contact of paws on the glass plate. We evaluated gait profiles at different time points of disease (6, 10, 15 week of age) in hTNFtg animals. Wild-type littermates served as controls. Bodyweight and clinical signs of arthritis including paw swelling and grip strength were also evaluated. To investigate whether gait changes are related to pain, we treated hTNFtg animals with diclofenac (50 mg/kg, i.p.) at week 10 and week 15 after birth and analysed gait profiles before as well as 1 h and 3 h after treatment. To analyse inflammatory joint destruction, we quantitatively assessed the extend of synovial inflammation, subchondral bone erosion, and cartilage damage on hematoxylin & eosine (H&E), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), and toluidine-blue stained paw sections. We performed correlation studies between gait parameters and the histopathological components.

Results We identified several gait parameters, among them weight bearing, stride length, and contact area of the paw, to be significantly decreased in hTNFtg animals compared to sex- and age-matched wild-type animals. Moreover, we found a marked reduction in maximum intensity, an indicator for weight bearing, in week 10 and 15 compared to 6-week-old hTNFtg mice. Similar effects were seen in print width, print area, print length, max contact, max intensity, and max contact area at different stages of disease. Interestingly, analgesic treatment with diclofenac (50 mg/kg, i.p.) resulted in a better improvement of weight-bearing parameters in 10-week-old hTNFtg mice than in 15-week-old hTNFtg animals indicating a pain-independent, irreversible functional impairment in progressed disease. To further investigate to which extend synovial inflammation, subchondral bone erosion, or cartilage damage is responsible for the functional impairment of joints, we correlated these components with changes in different gait parameters. We observed strong correlations of various gait parameters with the amount of cartilage damage, whereas subchondral bone erosions correlated to a lesser extend and synovial inflammation did not correlate at all.

Conclusion Video-based Catwalk gait analysis is a useful tool for quantitative assessment of functional impairment in inflammatory, destructive arthritis. Joint destruction due to cartilage damage, but not synovial inflammation *per se* is the most important component leading to functional impairment of hTNFtg mice.

Effects of Cholic Acid and its Derivatives in Experimental Arthritis

57

S. Hayer¹, E. Halilbasic², B. Niederreiter¹, M. Willburger¹, P. Mandl¹, V. Saferding¹, S. Blüml¹, J. Smolen¹, M. Trauner², K. Redlich¹

¹Abt. für Rheumatologie und ²Abt. für Gastroenterologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW

Introduction Derivatives of cholic acid (CA) such as nor-ursodeoxycholic acid (norUDCA) are promising therapeutic agents in the treatment of cholangiopathies. Previous studies demonstrated anti-inflammatory and anti-fibrotic properties of norUDCA in experimental sclerosing cholestasis.

Objective To investigate the anti-inflammatory potential of CA and its derivatives ursodeoxycholic acid (UDCA) and nor-UDCA in oth-

er inflammatory disorders, we investigated the effect of these substances in collagen-induced arthritis (CIA), an animal model for inflammatory erosive arthritis.

Methods To study the role of CA, UDCA, and nor-UDCA in inflammatory erosive arthritis, animals were prophylactically treated with CA-, UDCA-, or nor-UDCA-enriched diet pellets (5 mg/kg diet) or standard diet pellets (placebo) *ad libitum* starting 1 week before the first immunisation with collagen. Animals were weekly assessed for clinical signs of arthritis such as paw swelling and grip strength. Bodyweight and food consumption were also weekly assessed during the experimental period. After 10 weeks of treatment hind paws, liver, sera, and lymph nodes were isolated for further analysis. Sera were investigated for anti-collagen antibodies, cytokine responses, and liver parameters such as alkaline phosphatase (AP) and alanine transaminase (ALT). Paraffin-sections of hind paws were examined for histopathological changes in synovial inflammation, subchondral bone erosion, cartilage damage, and osteophyte formation. Joint pathology was quantified using Osteomeasure Software connected with a digital camera and a Zeiss microscope.

Results Prophylactic treatment of CIA mice with CA derivatives UDCA and norUDCA could not significantly prevent disease incidence. In contrast, treatment with CA showed a marked increase in disease incidence and severity compared to placebo-treated animals. Whereas UDCA and norUDCA showed a similar course of clinical signs of arthritis, CA significantly increased paw swelling and exacerbated the loss of grip strength compared to the placebo group. Histological analysis of hind paws revealed an increase in synovial inflammation, bone erosion, and cartilage damage in the CA-treated animals compared to the placebo group. No changes in joint pathology were observed in the UDCA- or norUDCA-treated group compared to the placebo group. Similar amounts of total anti-collagen IgG and its subtypes IgG2 and IgG2c were found in all treatment groups suggesting that CA, UDCA, and norUDCA have no effects on the adaptive immune system (T and B cells). Furthermore, FACS analysis revealed no differences in surface markers of lymph node cells including T cells, B cells, dendritic cells, and macrophages. Uptake of CA, UDCA, and norUDCA was confirmed by serum analysis. In addition, CA-, UDCA-, and norUDCA-treated animals showed reduced ALT levels and increased AP levels compared to the placebo-treated group, in addition, serum analyses revealed a trend toward increased IL-6 levels suggesting that CA exacerbates IL-6 levels driving disease onset and severity in the CIA model.

Conclusion Bile acid derivatives UDCA and norUDCA could not modulate collagen-induced arthritis. In contrast, cholic acid exacerbated the incidence and severity of inflammatory erosive arthritis in this model. Thus, promising anti-inflammatory and anti-fibrotic agents for cholangiopathies have no beneficial effects on an experimental arthritis model.

Physical Function Continues to Improve in Sustained Clinical Remission of Rheumatoid Arthritis

58

H. Radner, F. Alasti, J. Smolen, D. Aletaha

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective Physical function is one of the major outcomes in RA as it predicts work disability, quality of life, health care resource utilisation, and mortality. It is currently still unclear what the minimum duration of remission is that would improve functional capacity to the best possible degree. To investigate the course of functional status assessed by health assessment questionnaire (HAQ) in RA patients with sustained clinical remission for at least 6 months.

Methods We were provided a random 80–90 % data sample of RA patients enrolled in recent clinical trials (ASPIRE, ATTRACT, DE019, ERA, Leflunomide, PREMIER, and TEMPO; n = 4863) by the respective sponsors. We identified patients who at some point during the trials achieved sustained remission in consecutive visits of at least 6 months by the DAS28-CRP < 2.6 or SDAI ≤ 3.3. We obtained HAQ scores during these 6-month remission periods, and were thus able to investigate the course of physical function over

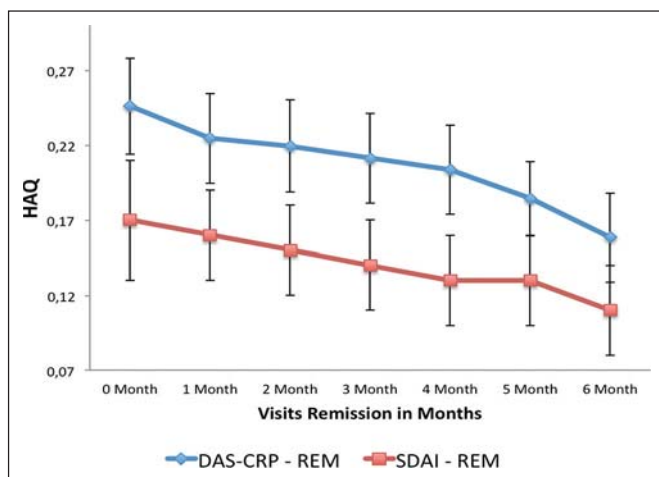


Figure 6: Radner H, et al. (# 58): HAQ scores during 6-month remission periods.

time in sustained remission using the Wilcoxon test. Furthermore we explored the proportion of patients achieving full function (HAQ = 0 over time period investigated).

Results Out of 4362 patients we identified 605 patients in sustained remission by DAS28-CRP and 385 patients by SDAI. No significant differences of baseline characteristics were found between these 2 groups. We found a significant decrease of mean HAQ values over time within the first 6 months in remission by DAS28-CRP (mean $\pm$ SD HAQ monthly from baseline to month 6: 0.25 ± 0.4 to 0.22 ± 0.38 to 0.22 ± 0.39 to 0.21 ± 0.38 to 0.20 ± 0.37 to 0.18 ± 0.31 to 0.16 ± 0.32) as well as SDAI (0.17 ± 0.3 to 0.16 ± 0.32 to 0.15 ± 0.3 to 0.14 ± 0.29 to 0.13 ± 0.29 to 0.13 ± 0.26 to 0.11 ± 0.27) with significantly ($p < 0.05$) lower levels of HAQ in remission by SDAI compared to DAS28-CRP at remission entry until month 4 in sustained remission. Achievement of full function (HAQ = 0 over course of remission) was observed in 42.5 % of patients in DAS28-CRP and 50.1 % of patients in SDAI remission at beginning of sustained remission, and in more patients with early RA (DAS28-CRP: 47.6 %; SDAI: 52.6 %) compared to late RA patients (DAS28-CRP: 33.3 %; SDAI: 44.1 %). Further, at remission entry only 57.4 % of patients in DAS28-CRP REM fulfilled SDAI remission; this percentage increased over time to 71.9 % at 3 months and 76.9 % at 6 months of sustained remission. Thus, the improvement of HAQ in DAS28 remission went at least partly in parallel with the increasing frequency of SDAI remission in DAS28 remitters over time (Figure 6).

Summary/Conclusion Physical function continues to improve over time in sustained remission. The stringency of the remission criteria determines how quickly patients in remission achieve their best possible functional improvement.

Antinukleäre Antikörper (ANA) vom Typ DFS70 sprechen gegen eine Autoimmunerkrankung 59

W. Klotz, S. Blunder, H. Naschberger, M. Herold

Rheumalabor, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel Antinukleäre Antikörper (ANA) gelten als primärer Screeningparameter bei Patienten mit Verdacht auf systemische Autoimmunerkrankungen (SAE). Positive ANA werden als Diagnosekriterien beim systemischen Lupus erythematoses angeführt. ANA wurden aber auch bei gesunden Personen mit zunehmendem Alter in steigender Frequenz gefunden. Ein Teil dieser Antikörper, die bei klinisch gesunden Personen nachgewiesen werden, reagieren mit einem „dense fine speckled-70“ (DFS70) oder „lens epithelium-derived growth factor“ (LEDGF) genannten Antigen. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Erkennbarkeit dieser Antikörper beim Screening auf ANA mit indirekter Immunfluoreszenz (iIF) auf der humanen Epithelzelllinie 2 (HEp-2) am Patientenkollektiv einer Universitätsklinik zu erheben und die Wertigkeit eines positiven Befundes für die Diagnostik zu prüfen.

Methoden 173 iIF-ANA-positive Proben (Titer $> 1:100$) wurden von 3 unabhängigen Untersuchern auf das Vorliegen eines auf DFS70 hinweisenden Musters (definiert als feingranuläre Fluoreszenz des Nukleoplasmas und feingranuläre Anfärbung des kondensierten Chromosomenmaterials bei Metaphasezellen) oder eines anderen Fluoreszenzmusters getestet. Mindestens 2 übereinstimmende Ergebnisse wurden als Konsens gewertet. Alle Proben wurden parallel dazu mit einem ANA-ELISA (INOVA Diagnostics, San Diego) und einem neuen automatisierten Chemolumineszenzanalysator (Bioflash®, INOVA Diagnostics, San Diego) auf ANA, Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) und DFS70-Antikörper getestet. Bei jenen Proben mit positiven DFS70-Antikörpern wurde die klinische Diagnose anhand der Patientenakte erhoben.

Ergebnisse Von 173 ANA-positiven Proben wurde bei 42 im Konsens ein DFS70-Muster erkannt. 24 (57 %) davon wurden im Immunoassay positiv auf DFS70-Antikörper getestet. Bei den restlichen Proben wurden folgende Fluoreszenzmuster gefunden: fein gesprenkelt 51, homogen und fein gesprenkelt 33, homogen 30, zentromer 4, sonstige 13. Insgesamt ließen sich im Immunoassay in 35 Proben DFS70-Antikörper nachweisen. Die Übereinstimmung zwischen iIF und Immunoassay betrug 84 %. Im ANA-ELISA waren 62 von 173 iIF-positiven Proben (64 %) und 17 von 35 DFS70-positiven Proben positiv. 5 von 173 Proben (2,9 %) wurden sowohl auf DFS70-Antikörper als auch im ENA-Screen positiv getestet. Damit schlossen sich DFS70-Antikörper und ENA in 97,1 % der Fälle gegenseitig aus. Von 35 der als DFS70-positiv getesteten Personen konnte von 32 eine klinische Diagnose erhoben werden. Bei 27 (84 %) gab es keinen Hinweis auf eine SAE, 2 Patienten litten an einer Polyarthrititis, 2 waren aufgrund einer Lupus-Nephritis in Behandlung, ein Patient litt an einer undifferenzierten Kollagenose. 4 der 5 DFS70- und an einer SAE erkrankten Patienten fanden sich in der Gruppe der DFS70/ENA-doppelt positiven Patienten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung DFS70-Antikörper können bei Screening auf ANA in den meisten Fällen (84 %) durch das charakteristische Fluoreszenzmuster erkannt oder ausgeschlossen werden, zur Bestätigung ist aber ein spezifischer Immunoassay notwendig. Im ANA-ELISA werden nur 49 % dieser Proben erkannt. In den meisten Fällen schließen sich DFS70-Antikörper und die diagnostisch relevanten Antikörper der ENA-Gruppe gegenseitig aus. Ein isoliertes Auftreten von DFS70-Antikörpern spricht eher gegen das Vorliegen einer systemisch-rheumatischen Autoimmunerkrankung.

Anti-Sa-Antikörper-Serumkonzentration ändert sich nicht mit der Krankheitsaktivität der RA 60

M. Vavrovsky, W. Klotz, M. Herold

Rheumalabor, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel Anti-Sa-Antikörper zählen zu der Gruppe der Antikörper gegen citrullinierte Proteine und Peptide (ACPAs) und lassen sich in Seren von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) finden. ACPAs sind Teil der neuen Klassifikation der RA, die 2010 veröffentlicht wurde. Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität, gemessen am DAS28 (Disease Activity Score gemessen an 28 Gelenken), und der Konzentration des Anti-Sa-Antikörpers gibt.

Methoden In dieser retrospektiven Korrelationsstudie wurden aus einem Patientenkollektiv von 202 anti-CCP-positiven Patienten 36 Anti-Sa-Antikörper-positiven Patienten evaluiert, die über einen definierten Zeitraum von 1–3 Jahren klinisch untersucht wurden. Diese Patienten wurden nach deren Krankheitsverlauf beurteilt und dieser anhand des DAS28 in Gruppen zugeteilt: DAS28 sinkend ($n = 25$), gleichbleibend ($n = 17$) oder steigend ($n = 11$). Innerhalb der Gruppen wurden die Konzentrationen des Anti-Sa-Antikörpers zu verschiedenen Zeitpunkten im Intervall von 6 Monaten mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Tests verglichen. Der Anti-Sa-Antikörper wurde in Seren, die bei einer Temperatur von -20°C bis zur Analyse eingefroren waren, mit einem kommerziell erhältlichen ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Deutschland) anhand der Instruktionen des Herstellers gemessen.

Ergebnisse Der Paarvergleich zeigt in keiner Gruppe einen signifikanten Unterschied der Anti-Sa-Titer zwischen den verschiedenen Zeitpunkten. Nur in der Gruppe mit sinkendem DAS28 nach 6 und 12 Monaten und in der gemessenen optischen Dichte der Substratreaktion konnten signifikante Unterschiede erkannt werden ($p = 0,020/p = 0,005$).

Schlussfolgerung Auch wenn sich in einzelnen Fällen eine Korrelation zwischen dem Krankheitsverlauf und dem Anti-Sa-Antikörpertiterverlauf finden lässt, so gilt dieser Zusammenhang nicht für das Kollektiv. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch der Anti-Sa-Antikörpertiter sich nicht mit der Krankheitsaktivität der RA ändert.

Monocytes Are Targets of Abatacept (CTLA-4Ig) Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) 61

*L. Göschl, M. Bonelli, E. Ferner, A. Hladik, T. Karonitsch, H. Kiener, S. Blüml, C. W. Steiner, E. Rath, R. Bryme
Medizinische Universität Wien*

Objective Abatacept (CTLA-4Ig) inhibits the binding of CD28 to the B7 ligands CD80/CD86 and thereby effector T cell activation. In addition, binding of CTLA-4Ig and reverse signalling via CD80/CD86 potentially exerts effects on antigen-presenting cells (APC) and might therefore contribute to the therapeutic effect. In order to further elucidate the mechanism of CTLA-4Ig we performed phenotypic and functional analysis of APC in rheumatoid arthritis (RA) patients before and after the initiation of CTLA-4Ig therapy.

Methods Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from RA patients ($n = 12$) were analyzed before and 2 and 4 weeks after the initiation of CTLA-4Ig therapy. Proportions of CD14+ monocytes, CD19+ B cells, CD1c+ myeloid dendritic cells (DC), and CD303+ plasmacytoid DC were determined by flow cytometry. Monocytes were further analyzed for the expression of costimulatory and adhesion molecules and for their transendothelial migratory capacity *in vitro*. Further, CD14+ cells from healthy controls (HC) were isolated by fluorescence-activated cell sorting (FACS) and magnetic cell sorting (MACS), incubated with CTLA-4Ig, and analyzed for their migratory and spreading capacity.

Results Proportions of CD14+ monocytes were significantly increased in RA patients treated with CTLA-4Ig. Phenotypic analysis revealed no significant differences in the expression of costimulatory molecules whereas the expression of several adhesion molecules was found to be significantly diminished. In addition isolated mono-

cytes displayed a significant reduction in their adhesion and transendothelial migratory capacity upon treatment with CTLA-4Ig. Likewise, isolated monocytes from HC displayed a significant reduction in their migratory capacity after pre-incubation with CTLA-4Ig in a dose-dependent manner. In line with these findings, spreading assays also revealed a profound impact of CTLA-4Ig on actin cytoskeletal and focal adhesion reorganization in CD14+ monocytes.

Summary/Conclusion Our data suggest that CTLA-4Ig directly affects phenotypic and functional characteristics of monocytes, which might decrease monocyte migration to the synovium. These findings represent an additional mechanism of CTLA-4Ig therapy in RA.

Abatacept (CTLA-4Ig) Therapy Reduces the Susceptibility of T Cells to Regulatory T Cell Suppression in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) 62

*L. Göschl, M. Bonelli, S. Blüml, A. Hladik, E. Puujalka, C. W. Steiner, J. S. Smolen, C. Scheinecker
Medizinische Universität Wien*

Objective Abatacept (CTLA-4Ig) inhibits the binding of CD28 to the B7 ligands CD80/CD86 on antigen-presenting cells (APC) and thereby effector T cell activation. Besides APC, costimulatory molecules can also be expressed on T cells upon activation. Whether this allows CTLA-4Ig to directly affect distinct T cell subsets, exerting a positive or negative effect, remains unclear. Our aim was to perform phenotypic and functional analysis of T cells in RA patients before and after the initiation of CTLA-4Ig therapy.

Methods Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from RA patients ($n = 15$) were analyzed before and 2 and 4 weeks after the initiation of CTLA-4Ig therapy. Proportions of naïve and memory CD4+ T cells and CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells (T_{reg}) were determined by flow cytometry (FACS). T cells were analyzed for the expression of marker molecules characteristic for activated T cells and T_{reg} . PBMCs from healthy controls (HC) were pre-incubated with different doses of CTLA-4Ig before T cell receptor (TCR) stimulation and analyzed by FACS. Apoptosis was induced in CTLA-4Ig incubated cells by anti-Fas antibody and DNA fragmentation was measured by TUNEL staining. CD4+CD25+ T_{reg} were isolated from RA patients by cell sorting and analyzed for their functional capacity. Suppression assays were performed with T_{reg} and responder T cells from HC after pre-incubation of individual cell populations with

Osteopenie – Osteoporose: Vorsorge mit Rückgrat!

- Bei Vitamin D- und Kalzium-Mangelzustand
- als Zusatz zur spezifischen Osteoporose-Behandlung
- Österreichs Marktführer im Kalzium/Vitamin D-Markt*)



Cal-D-Vita®
Kautabletten

OP II kassenfrei

*) IMS, DPMÖ 2011, A12A, Einheiten und Euro

Fachkurzinformation siehe Seite 208



CTLA-4Ig or with antibodies (Abs) against costimulatory B7 molecules.

Results Proportions of CD4+ T cells and T_{reg} substantially increased 2 and 4 weeks after the initiation of CTLA-4Ig treatment. No differences were observed for the percentage of memory and naïve CD4+ T cells. Phenotypic analyses revealed a downregulation of activation-associated marker molecules and of CD95 on CD4+ T cells and T_{reg}. Likewise, pre-incubation of PBMCs from HC with CTLA-4Ig before stimulation led to a dose-dependent downregulation of activation markers on CD4+ cells and T_{reg}. Moreover *in vitro* analyses of CD4+ T cells and T_{reg} from HC showed a dose-dependent decrease in AICD after incubation with CTLA-4Ig. Functional analysis of isolated T_{reg}

from RA patients revealed a diminished suppressive capacity of T_{reg} 4 weeks after treatment with CTLA-4Ig. However, only the pre-incubation of responder T cells, but not of T_{reg}, from HC with CTLA-4Ig or with Abs against B7 molecules resulted in a decreased T cell suppression.

Summary/Conclusion Within our study we were able to demonstrate for the first time a direct effect of CTLA-4Ig on T cells in RA patients, which results in increased proportions of CD4+ and T_{reg}, the downregulation of CD95, and a decrease in AICD. Blockade of B7 costimulatory molecules on T cells by CTLA-4Ig leads to a diminished susceptibility of T cells for T_{reg} suppression which might be counterbalanced by increased T_{reg} numbers.

Autorenindex (Erstautoren)

A		H		P	
Artacker G.	169	Hayer S.	185 (2×)	Pieringer H.	171
		Herold M.	177	Polster B.	173
B		Husar-Memmer E.	177	Puchner A.	166
Binder E.	170	Husic R.	175	Puchner R.	180, 181
Blüml S.	165, 166				
Brunner J.	168	J		R	
		Jahnel J.	169	Radner H.	176, 185
D				Rintelen B.	172, 173
Dejaco C.	163, 170, 171 (2×)	K			
Dragoi R.	180	Karonitsch T.	164	S	
Dür M.	178, 179	Kasper M.	183	Saferding V.	184
		Klösch B.	183	Sautner J.	172
E		Klotz W.	186	Schirmer M.	181
Eder S.	165	Kullich W.	177	Schmied K.	182
Eibl J.	167			Sieghart D.	164
Emminger W.	168	L		Skrabl-Baumgartner A.	168 (2×)
		Leiss H.	166	Stamm T.	183
F		Löbsch S.	184	Steiner G.	167
Fessler J.	163			Studenic P.	173
Fodor S.	169	M		Stummvoll G.	164
		Mustak M.	175	Sykoutri D.	182
G				V	
Gärtner M.	174	N		Vavrovsky M.	186
Gaugg M.	174	Nell-Duxneuner V.	176		
Göschl L.	184, 187 (2×)			Z	
Grisar J.	166			Zwerina J.	175 (2×)

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung

p. A. Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 01/40400-4614, Fax: 01/40400-4216
Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Die Magnesiumgesellschaften aus Europa und Übersee haben in den letzten Monaten des auslaufenden Jahres 2012 kräftige „Lebenszeichen“ gesetzt. Das deutsch-österreichische Magnesium-Symposium in Herne/Deutschland im September, der internationale Magnesium-Kongress in Mérida/Mexiko im Oktober und das rumänische Magnesium-Symposium mit internationaler Beteiligung in Sibiu/Rumänien im November waren durch starke Beteiligung und zahlreiche Präsentationen von Vorträgen und Posters geprägt.

Im klinischen Bereich sind Studien über die Funktion von Magnesium am Gefäßendothel und im experimentellen Bereich Studien über den Magnesiumionenkanal TRPM 6 in der Darmwand hervorzuheben. Diesbezügliche Informationen im Detail sind unter Bezug auf die entsprechenden Begriffe über Abruf aus dem Internet zu erheben.

Mit diesen aktuellen und erfreulichen Informationen verbleibe ich mit besten Wünschen für schöne Weihnachtsfeiertage und einen guten Rutsch in das Neue Jahr 2013!

<http://www.magnesium-research.info>

Ao. Univ.-Prof. Dr. Ronald Smetana
Präsident

JAHRELANG. JAHREGUT. Ein Phänomen über Jahre.

Jubiläen im Überblick:

Baumwollene Hochzeit	1 Jahr
Lederne Hochzeit	3 Jahre
Hölzerne Hochzeit	5 Jahre
Enbrel® in der Dermatologie	7 Jahre¹
Rosenhochzeit	10 Jahre
Enbrel® in der Rheumatologie	12 Jahre¹
Kristallhochzeit	15 Jahre
Porzellanhochzeit	20 Jahre
Silberhochzeit	25 Jahre
Perlenhochzeit	30 Jahre
Rubinhochzeit	40 Jahre
Goldene Hochzeit	50 Jahre
Diamantene Hochzeit	60 Jahre

¹ Wyeth Etanercept Periodic Safety Update Report PSUR: 03 February 2008 to 02 February 2009; data on file.



Working together for a healthier world



ENBREL® SPEZIELL

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)



Präsident: Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann
Schriftführerin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kerschan-Schindl
Institut für Pathophysiologie, Univ.-Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation,
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 0140400-2308, Fax: 01/40400-5280
E-Mail: katharina.kerschan-schindl@meduniwien.ac.at, Homepage: www.oegkm.at

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wie gewohnt einige Neuigkeiten und wichtige Termine:

- Die ÖGKM-Sitzung bei der heurigen Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM), welche vom 20.–22. September 2012 in der Grazer Stadthalle stattfand, war sehr erfolgreich. Außerdem war die ÖGKM mit einem Stand gut präsentiert.
- Die „International Conference on Progress in Bone and Mineral Research“, die jährliche Herbsttagung der Österreichischen Gesellschaft des Knochen und Mineralstoffwechsels und ein Symposium zum „Calcium-Sensing Receptor“ (TechGate Vienna, 29. November bis 1. Dezember 2012) stehen unmittelbar bevor.
- Die ÖGKM gestaltet bei der „Osteologie 2013“ (6.–9. März 2013 in Weimar) die Sitzung „Renovaskuläre Knochen-erkrankung“ und eine Sitzung zum Thema „Forschung in Österreich“.
- Die DVO-Leitlinien werden überarbeitet. Vertreter der ÖGKM wirken mit.

Liebe Grüße,
Katharina Kerschan-Schindl

<http://www.oegkm.at>

Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Arbeitsgemeinschaft für Lebensstilmedizin
p. A. Prim. Dr. Bernd Zirm, LKH Bad Radkersburg,
A-8490 Bad Radkersburg, Dr. Schwaigerstraße 1, Kurzentrum Bad Radkersburg
Tel.: 03476/3403, Fax: 03476/3403, E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at, bernd.zirm@gmx.at
Homepage: www.lebensstil-medizin.at



Liebe Kolleginnen!
Liebe Kollegen!

Von wissenschaftlicher Seite arbeiten wir noch immer mit der Universität in München zusammen, wo die Schmerztherapie mit dem Adjuvans Magnesium eine Rolle spielt.

Daneben wird in Bad Radkersburg eine Studie durchgeführt, in der bei Stress Messungen von Kortisol im Speichel mit Verlaufsspiegeln durchgeführt werden und diese Probanden dann eine Entspannungsbehandlung beginnend mit Thermalwasser sowie Bewegungstherapien erhalten. Wir nehmen an, dass im Frühjahr des nächsten Jahres erste Ergebnisse feststehen werden.

Für die kommenden Feiertage darf ich Ihnen meine besten Wünsche übermitteln und verbleibe

Mit freundlichen Grüßen,

<http://www.lebensstil-medizin.at>

Prim. Dr. B. Zirm

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ Osteoporosis in Children and Young Adults: A Late Effect After Chemotherapy for Bone Sarcoma

Pirker-Frühauf UM, et al. Clin Orthop Relat Res 2012; 470: 2874–85.

Abstract

Background: Premature bone loss after childhood chemotherapy may be underestimated in patients with bone sarcoma. Methotrexate (MTX), a standard agent in osteosarcoma protocols, reportedly reduces bone mineral density (BMD). The literature, however, has reported cases of BMD reduction in patients with Ewing's sarcoma treated without MTX. Thus, it is unclear whether osteoporosis after chemotherapy relates to MTX or to other factors. **Purposes:** We therefore asked whether (1) young patients with a bone sarcoma had BMD reduction, (2) patients treated with MTX had lower BMD, and (3) other factors (eg, lactose intolerance or vitamin D deficiency) posed additional risks for low BMD. **Methods:** We retrospectively reviewed 43 patients with malignancies who had dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) (lumbar, femoral); 18 with Ewing's sarcoma (mean age, 26 ± 8 years), and 25 with an osteosarcoma (mean age, 27 ± 10 years). The mean time since diagnosis was 8 ± 4 years in the group with Ewing's sarcoma and 7 ± 5 years in the group with osteosarcoma. At last followup we determined BMD (computing z-scores), fracture rate, and lifestyle, and performed serum analysis. **Results:** BMD reduction was present in 58 % of patients (37 % had a z-score between -1 and -2 SD, 21 % had a z-score less than -2 SD) in at least one measured site. Seven of the 43 patients (16 %) had non-trauma or tumor-associated fractures after chemotherapy. Findings were similar in the Ewing and osteosarcoma subgroups. We found vitamin D deficiency in 38 patients (88 %) and borderline elevated bone metabolism; lactose intolerance was present in 16 patients (37 %). **Conclusion:** Doctors should be aware of the possibility of major bone loss after chemotherapy with a risk of pathologic fracture. Vitamin D deficiency, calcium malnutrition, and lactose intolerance may potentiate the negative effects of chemotherapy, and should be considered in long-term patient management.

Kommentar

In dieser Studie aus Graz wurde beobachtet, dass es nach verschiedenen Chemotherapien zur Behandlung von Osteosarkomen und Ewing-Sarkomen in der Kindheit bereits nach wenigen Jahren zur Abnahme der BMD kam. Bei Methotrexat ist dies bekannt, jedoch trat der Effekt auch bei Chemotherapien ohne MTX auf. Nahezu 60 % der 43 Patienten wiesen eine Osteopenie mit einem T-Score zwischen -1 und -2 auf; 21 % hatten einen T-Score unter -2 . Bei 88 % der Probanden fiel ein Vitamin-D-Mangel auf und 37 % hatten eine Laktoseintoleranz.

Relevanz für die Praxis

Bei jungen Patienten, die eine Chemotherapie auch ohne Methotrexat zur Behandlung von Osteosarkomen oder Ewing-Sarkomen hatten, muss an die hohe Wahrscheinlichkeit einer erniedrigten Knochendichte gedacht werden.

■ Cementless Total Hip Arthroplasty with the Rectangular Titanium Zweymüller Stem: A Concise Follow-up, at a Minimum of Twenty Years, of Previous Reports

Kolb A, et al. J Bone Joint Surg Am 2012; 94: 1681–4.

Abstract

Background: In 2002 and 2006, we reported the long-term results of 208 total hip replacements performed with the Zweymüller stem and a threaded cup in 200 patients. The present study gives an update on this patient cohort. **Results:** At a minimum of twenty years postoperatively, seventy-three patients (seventy-five hips) were available for follow-up; twelve patients were lost to follow-up. The key findings of our previous reports were the absence of aseptic femoral stem loosening and a poor rate of survival of the threaded cup. Since then, two revisions have been performed because of aseptic stem loosening. We observed osteolytic lesions around the proximal part of the femoral component on twenty-four (47 %) of fifty-one radiographs, but no stem was deemed at risk for loosening. The probability of survival of the stem at twenty years was 0.96 (95 % confidence interval, 0.91 to 0.99), and the probability of survival of the cup at twenty years was 0.67 (95 % confidence interval, 0.57 to 0.75). **Conclusion:** The Zweymüller femoral stem, a tapered, rectangular implant, continues to give excellent long-term results.

Kommentar

Die Langzeitdaten des Zweymüllerschaftes in Kombination mit einer Schraubpfanne wurden von unserer Universitätsklinik Wien nachgereicht.

Von den 208 Hüfttotalendoprothesen blieben 73 im Follow-up. Zwei Schaftlockerungen wurden berichtet, die gewechselt werden mussten. In ca. 50 % der Schäfte zeigten sich im Kontrollröntgen nach 20 Jahren zwar proximale Saumbildungen, jedoch keine Hinweise auf komplette Lockerung.

Relevanz für die Praxis

Der Zweymüllerschaft zeigt auch noch nach 20 Jahren Nachbeobachtung gute Ergebnisse.

■ Manual Therapy Followed by Specific Active Exercises Versus a Placebo Followed by Specific Active Exercises on the Improvement of Functional Disability in Patients with Chronic Non-Specific Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial

Balthazard P, et al. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 162.

Abstract

Background: Recent clinical recommendations still propose active exercises (AE) for CNSLBP. However, acceptance of exercises by patients may be limited by pain-related manifestations. Current evidences suggest that manual therapy (MT) induces an immediate analgesic effect through neurophysiologic mechanisms at peripheral, spinal and cortical levels. The aim of this pilot study was first, to assess whether MT has an immediate analgesic effect, and second, to compare the lasting effect on functional disability of MT plus AE to sham therapy (ST) plus AE. **Methods:** Forty-two CNSLBP patients without co-morbidities, randomly distributed into 2 treatment groups, received either spinal manipulation/mobilization (first intervention) plus AE (MT group; n = 22), or detuned ultrasound (first intervention) plus AE (ST group; n = 20). Eight therapeutic sessions were delivered over 4 to 8 weeks. Immediate analgesic effect was obtained by measuring pain intensity (Visual Analogue Scale) before and immediately after the first intervention of each therapeutic session. Pain intensity, disability (Oswestry Disability Index), fear-avoidance beliefs (Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire), erector spinae and abdominal muscles endurance (Sorensen and Shirado tests) were assessed before treatment, after the 8th therapeutic session, and at 3- and 6-month follow-ups. **Results:** Thirty-seven subjects completed the study. MT intervention induced a better immediate analgesic effect that was independent from the therapeutic session (VAS mean difference between interventions: -0.8; 95 % CI: -1.2 to -0.3). Independently from time after treatment, MT + AE induced lower disability (ODI mean group difference: -7.1; 95 % CI: -12.8 to -1.5) and a trend to lower

pain (VAS mean group difference: -1.2; 95 % CI: -2.4 to -0.30). Six months after treatment, Shirado test was better for the MT group (Shirado mean group difference: -61.6; 95 % CI: -117.5 to -5.7). Insufficient evidence for group differences was found in remaining outcomes. **Conclusions:** This study confirmed the immediate analgesic effect of MT over ST. Followed by specific active exercises, it reduces significantly functional disability and tends to induce a larger decrease in pain intensity, compared to a control group. These results confirm the clinical relevance of MT as an appropriate treatment for CNSLBP. Its neurophysiologic mechanisms at cortical level should be investigated more thoroughly.

Kommentar

In dieser Schweizer Studie wird die Wirkung von Mobilisationen und Manipulationen der manuellen Medizin als effektives Behandlungstool von unspezifischem Kreuzschmerz im Vergleich zu Sham-Behandlungen untersucht. Sie bestätigt den sofortigen und lang anhaltenden schmerzstillenden und funktionsverbessernden Effekt auf unspezifischen Kreuzschmerz.

Relevanz für die Praxis

Manipulationen und Mobilisationen der manuellen Medizin sind ein wirksames und effektives Behandlungstool bei unspezifischem Kreuzschmerz und verbessern Schmerz und Funktion deutlich im Vergleich zu Sham-Behandlungen. Als effektive konservative Therapieoption bei Kreuzschmerzen – die Hauptursache, warum Patienten einen Orthopäden aufsuchen – sollte die manuelle Medizin während der Facharztausbildung längst verpflichtend sein.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha
OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital
A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36
E-Mail: ellapieler@yahoo.com

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density Levels in Patients with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis

Zhao Y, et al. *Bone* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) and osteoporosis are common diseases which affect a substantial portion of the elderly population. Accumulating evidence support that PD patients have a high risk for osteoporosis in recent years. The purpose of the present study is to perform a meta-analysis on the risk of osteoporosis and bone mineral density (BMD) levels in PD patients. **Methods:** We searched all articles indexed in Medline, SciVerse Scopus and Cochrane Library published up to January 2012 concerning the association between PD and risk of osteoporosis or BMD levels. In total, 15 studies were included in the meta-analysis. **Results:** The results indicated that PD patients are at higher risk for osteoporosis (summary OR = 1.18, 95 % CI = [1.09, 1.27]) than healthy controls. The gender subgroup analysis suggested that PD male patients have a higher risk for osteoporosis than female patients (female patients: summary OR = 1.16, 95 % CI = [1.07, 1.26]; male patients: summary OR = 2.44, 95 % CI = [1.37, 4.34]). Further meta-analysis showed that PD patients have a lower hip, lumbar spine and femoral neck BMD than healthy controls. The gender subgroup analysis found a lower BMD in PD female patients than controls, while no obvious difference was observed in PD male patients and controls. **Conclusions:** This meta-analysis suggested that PD patients are at higher risk for osteoporosis and have lower BMD levels than healthy controls overall.

Kommentar

Die Metaanalyse zur Assoziation von Morbus Parkinson und Osteoporose zeigt das erhöhte Risiko von Osteoporose bei diesen Patienten auf und damit im Zusammenhang stehend insgesamt niedrigere Knochendichtewerte als bei gesunden Personen. Interessanterweise sind die Auswirkungen von Morbus Parkinson bei männlichen Patienten statistisch gesehen ausgeprägter, wobei eine definitive Erklärung dazu bislang nicht vorliegt. Aus meiner persönlichen Einschätzung könnte es sich jedoch bei weiblichen Patienten mit Mb. Parkinson um einen Summationseffekt von zwei vorhandenen Pathomechanismen handeln – Mb. Parkinson und postmenopausale Osteoporose –, wobei dadurch der statistische Unterschied zwischen postmenopausalen Frauen mit Morbus Parkinson und den Patientinnen aus den Kontrollgruppen ohne Mb. Parkinson zu einer verringerten Risikoerhöhung als im Vergleich zu Männern kommt. Anders ausgedrückt: Bei Frauen mit Mb. Parkinson stellt diese Erkrankung nur einen zusätzlichen „Add-on-Risikoeffekt“ zum generell vorhanden Risiko des postmenopausalen Östrogenmangels dar, bei Männern hingegen ergibt die Erkrankung Mb. Parkinson als alleiniger Pathomechanismus eine höhere Risikoänderung im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen.

Praxisrelevanz

Mb. Parkinson stellt einen Risikofaktor für Osteoporose dar. Die Patienten haben niedrigere Knochendichtewerte und sind im Rahmen von Mb. Parkinson erhöht sturzgefährdet. In der täglichen Klinik sollte folglich bei Patienten mit Mb. Parkinson dem Themenkomplex Sturz, Osteoporose und gesteigerte Frakturgefährdung erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden.

■ Vertebral Fractures and Trabecular Microstructure in Men with Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy

Greenspan SL, et al. *J Bone Miner Res* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Androgen deprivation therapy (ADT), a treatment for prostate cancer, is associated with bone loss and fractures. Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) measured bone mineral density does not assess vertebral fractures (VF). High resolution microMRI (HR-MRI) assesses bone microarchitecture and provides structural information. To determine if VF identification increased the diagnosis of osteoporosis beyond DXA and if HR-MRI demonstrated skeletal deterioration in men with VF, we cross-sectionally studied 137 men ≥ 60 years with nonmetastatic prostate cancer on ADT for ≥ 6 months. Vertebral fracture assessment (VFA) by DXA was confirmed with x-rays. HR-MRI of the wrist included bone volume to total volume (BV/TV), surface density (trabecular plates), surface/curve ratio (plates/rods) and erosion index (higher depicts deterioration). VF were found in 37 % of men; the majority were unknown. 7 % of participants were classified as osteoporotic by hip or spine DXA. 37 % of men without osteoporosis by DXA had VF identified, suggesting that 90 % of patients with clinical osteoporosis would have been misclassified by DXA alone. By ANOVA comparison across VF grades, the BV/TV, surface density and spine, hip and wrist DXA were lower, and erosion index was higher in men with moderate-severe VF compared to lesser grades (all $p < 0.05$). By unadjusted ROC analysis, the addition of HR-MRI to DXA at the spine, hip and femoral neck, added substantially (AUC increased 0.831 to 0.902, $p < 0.05$) to prediction of moderate-severe vertebral fracture. HR-MRI indices were associated with spine, hip and wrist DXA measures ($p < 0.01$). Longer duration of ADT was associated with lower BV/TV, surface density and surface/curve ratio ($p < 0.05$). ADT for men with prostate cancer is associated with silent VF. DXA alone leads to misclassifications of osteoporosis which can be avoided by VF assessment. HR-MRI provides a novel technique to assess deterioration of structural integrity in men with VF and adds micro-structural information.

Kommentar

Die alleinige Durchführung einer Osteodensitometrie (DXA) bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Androgenentzugstherapie unterschätzt das Vorliegen von Osteoporose, da es einerseits zu klinisch stummen Sinterfrakturen und andererseits zu Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens mit folglich reduzierter Knochenstabilität kommt. Zusätzliche Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule können dieses diagnostische Fenster schließen, da dadurch klinisch stumme vertebrale Frakturen erkannt werden können. Die HR-MRI an der Ferse liefert hingegen Erklärungshinweise, dass offensichtlich bei dieser Osteoporoseform nicht die Knochenmasse der primär ausschlaggebende Faktor für das Auftreten von Frakturen ist, sondern vielmehr Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens.

Praxisrelevanz

Patienten mit Prostatakarzinom unter Androgenentzugstherapie benötigen diagnostisch sowohl eine Osteodensitometrie als auch eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule zwecks frühzeitiger Frakturerkennung, damit das Vorliegen von Osteoporose nicht in vielen Fällen übersehen wird.

■ Hyperthyroid-Associated Osteoporosis Is Exacerbated by the Loss of TSH Signaling

Baliram R, et al. *J Clin Invest* 2012; 122: 3737–41.

Abstract

The osteoporosis associated with human hyperthyroidism has traditionally been attributed to elevated thyroid hormone levels. There is evidence, however, that thyroid-stimulating hormone (TSH), which is low in most hyperthyroid states, directly affects the skeleton. Importantly, TSHR-knockout mice are osteopenic. In order to determine whether low TSH levels contribute to bone loss in hyperthyroidism, we compared the skeletal phenotypes of wild-type and TSHR-knockout mice that were rendered hyperthyroid. We found that hyperthyroid mice lacking TSHR had greater bone loss and resorption than hyperthyroid wild-type mice, thereby demonstrating that the absence of TSH signaling contributes to bone loss. Further, we identified a TSH-like factor that may confer osteoprotection. These studies suggest that therapeutic suppression of TSH to very low levels may contribute to bone loss in people.

Kommentar

Hyperthyreose ist ein bekannter Risikofaktor für Osteoporose. Der bislang angenommene Pathomechanismus für die Osteoporoseentstehung bei Hyperthyreose ist von den bei Hyperthyreose erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln (T3, T4) ausgegangen. Daneben scheint es jedoch auch eine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels über TSH zu geben, wobei davon auszugehen ist, dass TSH osteoprotektiv wirkt. Bei supprimierten TSH-Spiegeln fällt folglich dieser osteoprotektive Mechanismus von TSH weg. Mit der vorliegenden Studie an TSH-Rezeptor-Knockout-Mäusen zeigte sich ein stärkerer Knochenverlust als bei Wildtyp-Mäusen mit intakter TSH-TSHR-Achse. Diese Ergebnisse würden somit die direkte Mitwirkung von TSH bei der Entstehung von Osteoporose bestätigen.

Praxisrelevanz

Für den klinischen Alltag bedeuten diese Ergebnisse, dass nicht messbare TSH-Spiegel zu vermeiden bzw. als Risikofaktor für Osteoporose anzusehen sind. Patienten, die eine Schilddrüsenerkrankung aufweisen, die mit supprimierten TSH-Spiegeln einhergeht (z. B. Struma mit Autonomie, Mb. Basedow), sollten von funktioneller Seite her rasch behandelt werden, um die Hyperthyreose und das damit einhergehende erhöhte Osteoporoserisiko zu vermindern. Bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, die je nach Tumorstadium und Histologie eine TSH-suppressive L-Thyroxinmedikation teils über Jahre benötigen, sollten unter Betrachtung von Histologie und Tumorstadium die Dauer und die Notwendigkeit einer suppressiven L-Thyroxinmedikation abgewogen werden. Nach DVO-Leitlinien sollten, wenn möglich, TSH-Werte unter 0,3 mU/l vermieden werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie
im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und
Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: peter.mikosch@wgkk.at, peter.mikosch@osteologie.at

News-Screen Rheumatologie

R. Lunzer

■ Tocilizumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to DMARDs and/or TNF Inhibitors: A Large, Open-Label Study Close to Clinical Practice

Bykerk VP, et al. *Ann Rheum Dis* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in clinical practice in patients with rheumatoid arthritis (RA) with inadequate responses (IR) to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or both DMARDs and tumour necrosis factor α inhibitors (TNFis). **Methods:** Patients – categorised as TNFi-naïve, TNFi-previous (washout) or TNFi-recent (no washout) – received open-label tocilizumab (8 mg/kg) every 4 weeks $\pm$ DMARDs for 24 weeks. Adverse events (AEs) and treatment discontinuations were monitored. Efficacy end points included American College of Rheumatology (ACR) responses, 28-joint disease activity score (DAS28) and European League Against Rheumatism responses. **Results:** Overall, 1681 (976 TNFi-naïve, 298 TNFi-previous and 407 TNFi-recent) patients were treated; 5.1 % discontinued treatment because of AEs. The AE rate was numerically higher in TNFi-recent (652.6/100 patient-years (PY)) and TNFi-previous (653.6/100 PY) than in TNFi-naïve (551.1/100 PY) patients. Serious AE rates were 18.0/100 PY, 28.0/100 PY and 18.6/100 PY; serious infection rates were 6.0/100 PY, 6.8/100 PY and 4.2/100 PY, respectively. At week 4, 36.5 % of patients achieved ACR20 response and 14.9 % DAS28 remission (< 2.6); at week 24, 66.9 %, 46.6 %, 26.4 % and 56.8 % achieved ACR20/ACR50/ACR70 responses and DAS28 remission, respectively. Overall, 61.6 % (TNFi-naïve), 48.5 % (TNFi-previous) and 50.4 % (TNFi-recent) patients achieved DAS28 remission. **Conclusions:** In patients with RA who were DMARD-IR/TNFi-IR, tocilizumab $\pm$ DMARDs provided rapid and sustained efficacy without unexpected safety concerns.

Kommentar

MTX ist, wie in der Praxis allgemein bekannt, von einigen Patienten aufgrund der Nebenwirkungen (z. B. Gastrointestinaltrakt, Effluvium bzw. Leberfermentanstieg und Blutbildveränderungen) nicht immer (weiter) einsetzbar. Wie diese aktuelle Studie aber zeigt, steht mit Tocilizumab ein wirksames Biologikum zur Verfügung, bei dem MTX als Kombinationspartner nicht unbedingt notwendig ist. Andere Biologikatherapien sind zwar auch ohne MTX möglich bzw. zugelassen, aber laut Studiendaten ist bei den anderen Biologika erst die Kombination Biologikum + MTX überlegen. Zusätzlich wird auch hier hingewiesen, dass bei TNF-Versagen ein Wechsel auf Tocilizumab wirksam ist.

■ Increased Cardiovascular Risk Factors in Different Rheumatic Diseases Compared with the General Population

Meek IL, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: To study the prevalence of cardiovascular risk factors among patients attending a rheumatology outpatient clinic in comparison with the general population. **Methods:** Cross-sectional comparison between a rheumatic outpatient cohort of consecutive patients ($n = 1233$) between 36 and 75 years of age attending the Arthritis Center Twente (ACT) in the year 2009: RA ($n = 546$), gout ($n = 129$), OA ($n = 168$), CTD ($n = 85$), PMR ($n = 91$) and chronic localized or generalized pain syndromes (CPSs; $n = 214$) and a random sample from a long-lasting population-based health study in the Netherlands ($n = 4523$). The main outcome measures were hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or a diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and/or the use of antihypertensive medication), abnormal cholesterol profile (total cholesterol ≥ 6.5 mmol/l, and/or high-density lipoprotein < 0.9 mmol/l and/or use of lipid lowering medication), overweight (BMI ≥ 25 kg/m²), obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) and cigarette smoking habits (self-reported current smoking). **Results:** Compared with the general population, patients with rheumatic diseases have a significantly higher prevalence of hypertension ($P(\text{ACT}) = 68\%$, $P(\text{general}) = 57\%$), being overweight ($P(\text{ACT}) = 72\%$, $P(\text{general}) = 62\%$), obesity ($P(\text{ACT}) = 30\%$, $P(\text{general}) = 17\%$) and cigarette smoking ($P(\text{ACT}) = 26\%$, $P(\text{general}) = 21\%$). The worst risk profile was found in gout patients, with higher prevalence of all cardiovascular risk factors studied. **Conclusion:** Lifestyle-associated potentially modifiable cardiovascular risk factors are over-represented along the whole spectrum of chronic rheumatic diseases, and not only in RA, as suggested by preceding studies.

Kommentar

Bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen besteht ohnehin schon ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Wie diese Analyse zeigt, ist aber leider auch noch der Anteil der Patienten mit Nikotinabusus höher als in der Allgemeinbevölkerung. Bekannt ist, dass Rauchen in der Pathogenese der RA (Stichwort „Citruillinierung“) eine Rolle spielt und auch bei Rauchern den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen negativ beeinflusst.

■ Associations of Dietary Calcium Intake and Calcium Supplementation with Myocardial Infarction and Stroke Risk and Overall Cardiovascular Mortality in the Heidelberg Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC-Heidelberg)

Li K, et al. *Heart* 2012; 98: 920–5.

Abstract

Background: It has been suggested that a higher calcium intake might favourably modify cardiovascular risk factors. However, findings of an ultimately decreased risk of cardiovascular disease (CVD) are limited. Instead, recent evidence warns that taking calcium supplements might increase myocardial infarction (MI) risk. **Objective:** To prospectively evaluate the associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with MI and stroke risk and overall CVD mortality. **Methods:** Data from 23,980 Heidelberg cohort participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study, aged 35–64 years and free of major CVD events at recruitment, were analysed. Multivariate Cox regression models were used to estimate HRs and 95 % CIs. **Results:** After an average follow-up time of 11 years, 354 MI and 260 stroke cases and 267 CVD deaths were documented. Compared with the lowest quartile, the third quartile of total dietary and dairy calcium intake had a significantly reduced MI risk, with a HR of 0.69 (95 % CI 0.50 to 0.94) and 0.68 (95 % CI 0.50 to 0.93), respectively. Associations for stroke risk and CVD mortality were overall null. In comparison with non-users of any supplements, users of calcium supplements had a statistically significantly increased MI risk (HR = 1.86; 95 % CI 1.17 to 2.96), which was more pronounced for calcium supplement only users (HR = 2.39; 95 % CI 1.12 to 5.12). **Conclusions:** Increasing calcium intake from diet might not confer significant cardiovascular benefits, while calcium supplements, which might raise MI risk, should be taken with caution.

Kommentar

Schon länger wird in Fachkreisen über die „ideale“ Dosis von Kalzium diskutiert. 1000 mg Kalzium oral scheint zu viel zu sein. Nach dieser Studie ist der alimentären Supplementation von kalziumreichen Nahrungsmitteln der Vorzug zu geben. Als Beispiel: Parmesan 100 g = 1200 mg Kalzium.

■ A Systematic Review of Evidence for the Effectiveness of Practitioner-Based Complementary and Alternative Therapies in the Management of Rheumatic Diseases: Osteoarthritis

Macfarlane GJ, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To critically review the evidence on the efficacy and effectiveness of practitioner-based complementary therapies for patients with osteoarthritis. We excluded t'ai chi and acupuncture, which have been the subject of recent reviews. **Methods:** Randomized controlled trials, published in English up to May 2011, were identified using systematic searches of bibliographic databases and searching of reference lists. Information was extracted on outcomes, statistical significance in comparison with alternative treatments and reported side effects. The methodological quality of the identified studies was determined using the Jadad scoring system. Outcomes considered were pain and patient global assessment. **Results:** In all, 16 eligible trials were identified covering 12 therapies. Overall, there was no good evidence of the effectiveness of any of the therapies in relation to pain or global health improvement/quality of life because most therapies only had a single randomized controlled trial. Where positive results were reported, they were often comparing an active intervention with no intervention. Therapies with multiple trials either provided null (biofeedback) or inconsistent results (magnet therapy), or the trials available scored poorly for quality (chiropractic). There were few adverse events reported in the trials. **Conclusion:** There is not sufficient evidence to recommend any of the practitioner-based complementary therapies considered here for the management of OA, but neither is there sufficient evidence to conclude that they are not effective or efficacious.

Kommentar

Die Feststellung, dass es nicht genügend Evidenz für die Empfehlung komplementärer Behandlungen, aber auch nicht genug Beweise gibt, die eine ergänzende Therapie für eine Arthrose ausschließen, lässt sicherlich einen therapeutischen Spielraum offen. Auch unsere derzeitigen wissenschaftlich gestützten Therapieoptionen (Beispiel Hyaluronsäure) sind nicht ohne Diskussion.

■ Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59

Schmader KE, et al. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 922–8.

Abstract

Background: Herpes zoster (HZ) adversely affects individuals aged 50–59, but vaccine efficacy has not been assessed in this population. This study was designed to determine the efficacy, safety, and tolerability of zoster vaccine for preventing HZ in persons aged 50–59 years. **Methods:** This was a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 22,439 subjects aged 50–59 years conducted in North America and Europe. Subjects were given 1 dose of licensed zoster vaccine (ZV) (Zostavax; Merck) and followed for occurrence of HZ for ≥ 1 year (mean, 1.3 years) postvaccination until accrual of ≥ 96 confirmed HZ cases (as determined by testing lesions swabs for varicella zoster virus DNA by polymerase chain reaction). Subjects were followed for all adverse events (AEs) from day 1 to day 42 postvaccination and for

serious AEs (SAEs) through day 182 postvaccination. **Results:** The ZV reduced the incidence of HZ (30 cases in vaccine group, 1.99/1000 person-years vs 99 cases in placebo group, 6.57/1000 person-years). Vaccine efficacy for preventing HZ was 69.8 % (95 % confidence interval, 54.1–80.6). AEs were reported by 72.8 % of subjects in the ZV group and 41.5 % in the placebo group, with the difference primarily due to higher rates of injection-site AEs and headache. The proportion of subjects reporting SAEs occurring within 42 days postvaccination (ZV, 0.6 %; placebo, 0.5 %) and 182 days postvaccination (ZV, 2.1 %; placebo, 1.9 %) was similar between groups. **Conclusions:** In subjects aged 50–59 years, the ZV significantly reduced the incidence of HZ and was well tolerated.

Kommentar

Vor dem Hintergrund der immer wiederkehrenden Herpes-Infekte im Rahmen der Biologikatherapien scheint die Aufnahme der Herpes-zoster-Impfung in die allgemeinen Impfempfehlungen für diese Patienten gerechtfertigt zu sein.

■ Long-Term Alcohol Intake and Risk of Rheumatoid Arthritis in Women: A Population-Based Cohort Study

Di Giuseppe D, et al. BMJ 2012; 345: e4240.

Abstract

Objective: To analyse the association between alcohol intake and incidence of rheumatoid arthritis in women. **Design:** Prospective cohort study with repeated measurements. **Setting:** The Swedish Mammography Cohort, a population-based cohort from central Sweden. **Participants:** 34,141 women born between 1914 and 1948, followed up from 1 January 2003 to 31 December 2009. **Main outcome measures:** Newly diagnosed cases of rheumatoid arthritis identified by linkage with two Swedish national registers. Data on alcohol consumption were collected in 1987 and 1997. **Results:** During the follow-up period (226,032 person years), 197 incident cases of rheumatoid arthritis were identified. There was a statistically significant 37 % decrease in risk of rheumatoid arthritis among women who drank > 4 glasses of alcohol (1 glass = 15 g of ethanol) per week compared with women who drank < 1 glass per week or who never drank alcohol (relative risk 0.63 (95 % confidence interval 0.42 to 0.96), $P = 0.04$). Drinking of all types of alcohol (beer, wine, and liquor) was non-significantly inversely associated with the risk of rheumatoid arthritis. Analysis of long-term alcohol consumption showed that women who reported drinking > 3 glasses of alcohol per week in both 1987 and 1997 had a 52 % decreased risk of rheumatoid arthritis compared with those who never drank (relative risk 0.48 (0.24 to 0.98)). **Conclusion:** Moderate consumption of alcohol is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis.

Siehe auch: [Lotte A, et al. Alcohol consumption protects against arthritis development in seropositive arthralgia patients. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1431–2.]

zum schmerz hart & zum magen ppi-zart



Wirksame Schmerztherapie (Naproxen)
und bewährter Magenschutz (Esomeprazol)
fix kombiniert!

VimovoTM
Naproxen/Esomeprazol

GRÜNE BOX!

Kommentar

Auch wenn einige Leser jetzt etwas schmunzeln werden und sich über die Risikoprophylaxe Gedanken machen – diese Studien wurden doch in sehr hochrangigen Journalen publiziert, sodass ich mir erlaube, sie vorzustellen. Die Autoren vermuten, dass durch Alkohol die Immunantwort zu beeinflussen ist. Aber: „Die Dosis macht das Gift“.

■ Risk of Cardiovascular Events in People Prescribed Glucocorticoids with Iatrogenic Cushing's Syndrome: Cohort Study

Fardet L, et al. *BMJ* 2012; 345: e4928.

Abstract

Objective: To investigate whether there is an increased risk of cardiovascular events in people who exhibit iatrogenic Cushing's syndrome during treatment with glucocorticoids. **Design:** Cohort study. **Setting:** 424 UK general practices contributing to The Health Improvement Network database. **Participants:** People prescribed systemic glucocorticoids and with a diagnosis of iatrogenic Cushing's syndrome ($n = 547$) and two comparison groups: those prescribed glucocorticoids and with no diagnosis of iatrogenic Cushing's syndrome ($n = 3231$) and those not prescribed systemic glucocorticoids ($n = 3282$). **Main outcome measures:** Incidence of cardiovascular events within a year after diagnosis of iatrogenic Cushing's syndrome or after a randomly selected date, and association between iatrogenic Cushing's syndrome and risk of cardiovascular events. **Results:** 417 cardiovascular events occurred in 341 patients. Taking into account only the first event by patient (coronary heart disease $n = 177$, heart failure $n = 101$, ischaemic stroke $n = 63$), the incidence rates of cardiovascular events per 100 person years at risk were 15.1 (95 % confidence interval 11.8 to 18.4) in those prescribed glucocorticoids and with a diagnosis of iatrogenic Cushing's syndrome, 6.4 (5.5 to 7.3) in those

prescribed glucocorticoids without a diagnosis of iatrogenic Cushing's syndrome, and 4.1 (3.4 to 4.8) in those not prescribed glucocorticoids. In multivariate analyses adjusted for sex, age, intensity of glucocorticoid use, underlying disease, smoking status, and use of aspirin, diabetes drugs, antihypertensive drugs, lipid lowering drugs, or oral anticoagulant drugs, the relation between iatrogenic Cushing's syndrome and cardiovascular events was strong (adjusted hazard ratios 2.27 (95 % confidence interval 1.48 to 3.47) for coronary heart disease, 3.77 (2.41 to 5.90) for heart failure, and 2.23 (0.96 to 5.17) for ischaemic cerebrovascular events). The adjusted hazard ratio for any cardiovascular event was 4.16 (2.98 to 5.82) when the group prescribed glucocorticoids and with iatrogenic Cushing's syndrome was compared with the group not prescribed glucocorticoids. **Conclusion:** People who use glucocorticoids and exhibit iatrogenic Cushing's syndrome should be aggressively targeted for early screening and management of cardiovascular risk factors.

Kommentar

Auch bei einzelnen entzündlich rheumatischen Erkrankungen können wir (noch) nicht auf die Glukokortikoidtherapie verzichten. Insbesondere im Rahmen der Polymyalgia rheumatica und auch der Riesenzellarteriitis ist die Glukokortikoidtherapie bekannterweise über mehrere Monate (auch Jahre) notwendig, sodass neben den obligaten rheumatologischen Kontrollen (inklusive der Osteoporose), dem Blutzucker und dem Blutdruck auch ein sorgfältiger Blick auf die kardiovaskulären Symptome zu richten ist.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer
Interne Abteilung
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg
A-8020 Graz
Bergstraße 27
E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

Prognose und sozialmedizinische Konsequenzen der chronischen Polyarthrit (rheumatoiden Arthritis)

Symposium des Instituts für Rheumatologie der Kurstadt Baden, 16. und 17. März 2012

E. Wagner

Nach der Publikation der Vortragsabstracts des Symposiums [J Miner Stoffwechs 2012; 19: 5–26] soll hier auch die Round-Table-Diskussion zusammenfassend dargestellt werden.

Einleitung

Grundsätzlich unterliegt die Prognose einer chronischen Erkrankung einer Vielzahl von Einflussfaktoren; einerseits den – grundsätzlich von der Krankheit unabhängigen – Einflüssen auf die Krankheitsfolgen wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, persönliche und externe Kontextfaktoren (somit auch das soziale Umfeld, der sozioökonomische Status, Bildungsgrad, „health literacy“), andererseits den von der Erkrankung selbst determinierten Faktoren wie Befallsmuster und Aktivität.

Die verschiedenen Dimensionen der sozialmedizinischen Konsequenzen sind:

1. Schmerz, körperliche und seelische Funktion, Lebensqualität.
2. Arbeitsfähigkeit/Arbeitsunfähigkeit – Krankenstandstage/ Krankenstandsfälle/Dauer der Krankenstände – Absentismus/ Präsentismus. Gerade für die Parameter der Arbeitsfähigkeit (inklusive Absentismus/Präsentismus) existieren keine validierten Messinstrumente, obwohl Arbeitsfähigkeit in mehreren Studien schon als Patienten-Outcome gemessen wurde. Auch können wegen der uneinheitlichen Meldepflicht für Kurzzeitkrankenstände diese in den Statistiken der Sozialversicherungen nur unvollständig wiedergegeben werden.
3. Notwendigkeit des Berufswechsels, Arbeitsplatzverlust/Arbeitslosigkeit, Frühpensionierung. Für mögliche Berufswechsel sind das aktuelle, von der Wirtschaftslage abhängige Arbeitsplatzangebot und die Bereitschaft, an chronischer Polyarthrit (rheumatoider Arthritis [RA]) erkrankte Arbeitnehmer zu beschäftigen, ausschlaggebend.

Prognostische Dimensionen umfassen auch:

- Entwicklung von krankheits- und therapieassoziierten Komorbiditäten
- Rehabilitationsbedürftigkeit
- Notwendigkeit von orthopädischen Interventionen (präventiv oder rekonstruktiv)
- Pflegebedarf
- Mortalität

Krankheitskosten können aus gesellschaftlicher Sicht bzw. aus individueller Patientensicht dargestellt werden. Während direkte Krankheitskosten (Arztbesuche, Spitalsaufenthalte, medikamentöse und physikalische Therapien, Rehabilitation etc.) aus Datenquellen erhoben werden können, sind für die indirekten Kosten einerseits theoretische Voraussetzungen, anderer-

seits validierte Schemata für ihre Berechnung erforderlich (der Humankapitalansatz und der Friktionsansatz [„fringe approach“]).

Letztendlich sind in mehreren Untersuchungen auch prognostische Faktoren für einzelne Dimensionen der Krankheitsfolgen ermittelt worden, so auch für klinische Outcomes [Wagner, Kolarz et al. 2004] und für Prädiktoren der Krankheitskosten. Generell ist aber die Prädiktion und Prognoseerstellung bei der RA erheblichen Unsicherheiten unterworfen: Kein Laborparameter, kein klinischer Index, kein Funktionsfragebogen hat ausreichende Genauigkeit (**Skoumal**; Ergänzung **Wagner**: In der Publikation von Wolfe et al. „HAQ course over time“ wurden ganz unterschiedliche HAQ-Verläufe nachgewiesen). Wünschenswert wäre die bereits bei Krankheitsbeginn aus klinischen, psychologischen und Kontextfaktoren (auch arbeitsplatzbezogener Kontext) eruiertbare Prognose *quoad* Arbeitsfähigkeit, um eine integrierte Versorgung angepasst an den individuellen Patienten aufbauen zu können (Erfahrungen mit einem integrierten Versorgungsprojekt in Deutschland existieren [**Mau, Rieder**]). Disease-Management-Projekte sind Teil einer integrierten Versorgung. Probleme könnten sich bei der Koexistenz mehrerer Erkrankungen beim einzelnen Patienten im Rahmen ihrer koordinierten integrierten Versorgung ergeben.

Krankenstände

Der erste Krankenstand ist prädiktiv für weitere Krankenstände, sodass hier bereits Präventivmaßnahmen (Arbeitsplatzberatung, Rehabilitation) nötig sind. Auch hier besteht ein „window of opportunity“, die Konsequenzen der Erkrankung zu verbessern.

Krankenstände nahmen in den vergangenen Jahren sowohl bei den Patienten mit RA als auch im Durchschnitt der Gesamtbevölkerung etwa in gleichem Ausmaß ab.

Skoumal: Wir sehen seit der Einführung der Biologika nicht nur bei der RA, sondern durch immunmodulatorische Therapiestrategien auch bei Erkrankungen wie der Encephalitis disseminata eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Die sozialmedizinische Bedeutung dieser Verbesserungen in Funktion und Lebensqualität ist nur in der Beziehung zu einem „idealen“ Arbeitsplatz zu sehen (**Leeb**) – d. h. wenn jeder, der arbeiten kann, auch den adäquaten Arbeitsplatz findet; davon sind wir aber weit entfernt.

Biologika

Biologika erheben den Anspruch, die Prognose entzündlich rheumatischer Erkrankungen dramatisch zu verbessern. Kli-

nische Studien belegen deren Überlegenheit in ihrer Wirksamkeit in Kombination mit klassischen DMARDs im Vergleich zur Monotherapie mit klassischen DMARDs und eine reduzierte radiologische Progression. Demgegenüber stehen die Kosten und auch die unerwünschten Wirkungen (wie Anfälligkeit bzw. Risikofaktoren für Infektionen) dieser Medikamente.

Klaushofer: Medikamentenkosten vermindern u. U. die Ressourcen z. B. für Maßnahmen wie eine integrierte Versorgung. Daher ist die Indikationsstellung für Biologika genau zu beachten. MTX beispielsweise sollte bei Verträglichkeit ausdosiert werden.

Labor

Anti-CCP und Prognose (Untersuchung von **Herold** et al.): Anti-CCP-positive Personen, die anti-Sa negativ waren, entwickelten keine RA. Demgegenüber entwickelten anti-CCP- und anti-Sa-positive Personen sehr wohl RA.

Grundsätzlich kann der Zeitraum bis zur Krankheitsmanifestation sehr variieren (bis über 10 Jahre). Wiewohl Screeningmethoden auf präklinische RA existieren, erscheint derzeit ein Screening aufgrund dieser Ergebnisse nicht adäquat, um das Problem der RA-Entwicklung zu verhindern. Die Wertigkeit eines Screenings sollte nur in Studien an Universitätskliniken untersucht werden (**Klaushofer, Wanivenhaus**), um Evidenz zu generieren. Möglicherweise können in der Zukunft weitere für die RA spezifische Labormarker gefunden werden. **Rieder** erwähnt eine Studie aus den USA, wo bei Rekruten durch ein ANA-Screening bereits 4 Jahre vor Krankheitsmanifestation spezifische Antikörper nachgewiesen wurden. Der Prozentsatz von Patienten mit erhöhten Spiegeln von Autoantikörpern ist altersabhängig, positive ältere Patienten entwickeln aber keine Kollagenosen (**Herold, Halder**).

Wiederholte Rheumafaktorbestimmungen als Screening bei Personen ohne Arthritis sind sinnlos und daher energisch abzulehnen, ebenso ist der Rheumafaktor als Verlaufskontrolle für die Aktivitätsbeurteilung der RA nicht geeignet. Die Awareness dazu muss noch verbreitet werden, der Hausarzt ist hier gefordert (**Peichl**), obwohl die inzidente RA in den Hausarztpraxen selten und daher die biologikabedürftige inzidente RA noch seltener ist (**Reichardt**). Der Wegfall inadäquat eingesetzter Bestimmungen von Laborparametern kann weitere Kostenersparnisse im Gesundheitssystem bringen.

Rehabilitation

Auch Rehabilitation ist „treat-to-target“, denn Basis sind die individuellen Rehabilitationsziele. Das Akronym „SMART“ gilt für die Kriterien der Ziele; zu hohe Erwartungshaltungen müssen mit den Patienten besprochen und diskutiert werden, um optimal kurz- und langfristige Ziele planen und demnach auch umsetzen zu können. Krankenbehandlung und Rehabilitation sind nicht getrennt zu sehen, sie gehören in das „Mosaik“ der Maßnahmen für die Erkrankten (**Wagner, Leeb, Skoumal**). Wichtig ist auch das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität durch medikamentöse Maßnahmen („treat-to-target“; **Aletaha**); damit wird die Rehabilitationsprognose ebenfalls verbessert und die Krankheitsprogression vermindert, sodass die Patienten auch über viele Jahre noch die körperliche Funktion erhalten (oder sogar normalisieren).

Die Erkrankung ist ein Kontinuum, bei dem die Therapien angepasst an die Krankheitsaktivität verordnet werden und die Rehabilitation adäquat der Funktionsbeeinträchtigungen eingesetzt wird.

Erhöhung der Selbsteffizienz

Selbstbewusstsein im Umgang mit der Erkrankung ist die Möglichkeit, die Outcomes zu verbessern und die Behandlung zu optimieren. Die Möglichkeit der Etablierung eines Rehabilitations-Coachs im stationären Rehabilitationsbereich wird angedacht (**Palotai**).

Sozialmedizinische Konsequenzen

Frage: Haben sich die Prognose und sozialmedizinischen Konsequenzen der RA in den vergangenen Jahren verändert? – In der Körperebene ja (**Wagner**), Gründe sind verbessertes Know-how der ärztlichen Kompetenz, Erfahrungen mit dem Einsatz klassischer und neuer Formen der Basistherapie (nämlich Biologika), Behandlungs- (und Rehabilitations-) Konzepte der Physikalischen Medizin und Ergotherapie an sich. Durch besseres Verständnis und Erfahrung sind die Konzepte besser für die Patienten umsetzbar. Wir „trauen“ uns auch mehr (**Leeb**).

Peichl: Welche Veränderungen sehen wir, wodurch sind sie verursacht? – Der Stellenwert der Rheumatologen und ihre fachliche Kompetenz haben zugenommen, inklusive der Immunologie, Rehabilitation. Oder es sind überwiegend die neuen Medikamente, die die Rheumatologen mithilfe der Pharmaindustrie zum Wohl der Patienten einsetzen (**Leeb**).

Palotai: Strukturelle (radiologische) Veränderungen (Schäden) an den Gelenken haben zum Teil dramatisch abgenommen; wiewohl schon in der Methotrexat-Ära beginnend, offensichtlich noch mehr in der Biologika-Ära. Dies beweist auch der enorme Rückgang an orthopädisch-chirurgischen Interventionen (besonders an den oberen Extremitäten; ergänzt **Wagner**). **Leeb** fragt um die Wertigkeit auch der Glukokortikoide in diesem Zusammenhang. Diese Medikamente sind aber nicht als Dauerlösung für den Krankheitsverlauf zu sehen (**Thumb**). Die Kosteneffizienz der modernen Therapiekonzepte wurde nicht erhoben (**Skoumal**).

Irgendwann wird der Kostenträger fragen: Was gewinne ich mit den € 115 Mio. jährlich, welche die Biologika für die RA kosten (**Palotai, Skoumal**)? Wir sind hier Rechenschaft schuldig. Wir sehen ähnliche Fragestellungen in der Onkologie. Erhalte ich die Biologika-Kosten durch verminderte Kosten z. B. bei Krankenständen, Frühpensionierungen, Kosten für Akutmedizin etc. wieder zurück (**Palotai**)? Wesentlich sind aber auch die QALYs, also die Messung der Lebensqualität, die das Verschreibungsverhalten von Medikamenten steuern sollten (Gesamtbetrachtung der Kosteneffektivität der Biologika; **Wagner**). Daher ist die Indikationsstellung zur „richtigen“ medikamentösen Therapie auch aus Kostengründen entscheidend. Wir sollen aber nicht nur über Zugangs- (Kosten-) Limitierungen sprechen, sondern auch einen wichtigen Punkt abhandeln, nämlich: Wann hören wir mit diesen Medikamenten auf (**Thumb**)?

Großzügig in der Indikationsstellung, aber restriktiv in der Weiterverschreibung sein (**Aletaha**). **Zwerina** stimmt dem zu und betont den konsequenten Einsatz jeglicher Basismedikation.

Das Problem für den Kostenträger ist auch die fehlende Voraussagbarkeit des Ansprechens auf ein definiertes Biologikum; im schlechtesten Fall muss ich derzeit 8 Medikamente einsetzen, bis ich eventuell das wirksame Medikament finde (**Leeb**).

Je früher es uns gelingt, bei dieser Erkrankung das Therapieziel (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität) zu erreichen, desto geringer sind die Folgekosten. Es geht um ein ganz kurzes Zeitfenster. Das Statement muss sein: Frühzeitige Diagnose und Erfassung der Krankheitsaktivität, offener Zugang zu Therapien. Viele Patienten könnten nach Monaten bis längstens einem Jahr in niedriger Krankheitsaktivität sein und nur mehr eine Erhaltungstherapie benötigen. Somit wären Therapie- und Folgekosten gesenkt. Eine länger bestehende („established“) RA kommt praktisch nicht in Remission (**Aletaha**). Dafür ist erwiesen, dass die frühe Behandlung der RA eine wesentlich bessere Prognose aufweist. Der Einsatz der Basistherapeutika in der Frühphase hat höhere Ansprechraten und eine längere Dauer der Wirksamkeit.

Insgesamt ist die Zahl der Patienten mit hochaktiver RA viel kleiner geworden. Das hat auch Konsequenzen auf die Patientensicht der Erkrankung und auf patientenbezogene Therapieziele. Früher waren mäßige Krankheitskontrolle und nur gute Patientenzufriedenheit ein durchaus ausreichendes Therapieziel, obwohl auch Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität radiologische und funktionelle Verschlechterungen über die Zeit in Kauf nehmen mussten.

Anfang der 1990er-Jahre waren beim Europäischen Rheumakongress in Budapest 2000 Teilnehmer; das letzte EULAR-Symposium hatte 16.000 (**Palotai**).

Heute sind die Rheumatologen zu „teuren“ Verschreibern geworden; bis in die 90er-Jahre des vorigen Jahrhunderts kamen

ausschließlich niedrigpreisige Medikamente (Methotrexat, Glukokortikoide, NSAR) zum Einsatz. Aber es ist zweifelsfrei, dass die neue Generation der Basistherapeutika gut wirkt (**Aletaha**).

Wir kommen in Kürze zu der Verschreibbarkeit von *Biosimilars*, deren Anwendung gefordert werden wird (**Leeb**). Es wird Preisregelungen ähnlich der Generika geben (**Aletaha**), gut dokumentierte Biosimilars mit derselben Bioverfügbarkeit und UAW-Profil würden aber denselben Preis haben wie ihre Originale! Daraus ergeben sich einige Konsequenzen (**Palotai**). Preise und Empfehlungen zur Therapie kann man nicht einseitig aufkündigen (**Leeb**).

Glukokortikoide

Es gibt eine Studie bei der frühen rheumatoiden Arthritis, die zeigt, dass die Kombination von Glukokortikoiden und MTX im Vergleich zu MTX alleine seltener zu Therapieeskalationen und insbesondere der Notwendigkeit eines Biologikums führt (**Zwerina**). Viele Studien über intraartikuläre Glukokortikoidgaben existieren und beweisen den guten Erfolg dieser Behandlungsform. **Leeb:** Für diese Therapie gibt es Kriterien für ihren Einsatz und für die Beurteilung ihres Erfolgs. Wir sollten dies noch genau definieren.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Ernst Wagner
Rheuma-Sonderkrankenanstalt der NÖGKK
A-2500 Baden
Sauerhofstraße 9–15
E-Mail: ernst.wagner@noegkk.at

An der Diskussion nahmen teil (im Text fett gedruckt, in alphabetischer Reihenfolge):

Priv.-Doz. Dr. Daniel Aletaha, Medizinische Universität Wien
Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Medizinische Universität Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer, Hanusch-Krankenhaus, Wien
Prim. Priv.-Doz. Dr. Burkhard F. Leeb, LKH Stockerau
Prof. Dr. Wilfried Mau, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Deutschland
Dr. Tamás Palotai, Gesundheitszentrum Eisenstadt
Prim. Priv.-Doz. Dr. Peter Peichl, MSc, Evangelisches Krankenhaus Wien
DI Berthold Reichardt, Burgenländische Gebietskrankenkasse (BGKK), Eisenstadt
Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Medizinische Universität Wien
Prim. Dr. Martin Skoumal, Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Laab im Walde
Prim. i.R. Univ.-Prof. Dr. Norbert Thumb, Baden
Prim. Dr. Ernst Wagner, Rheuma-Sonderkrankenanstalt der NÖGKK, Baden
Univ.-Prof. Dr. Axel Wanivenhaus, Medizinische Universität Wien
Univ.-Doz. Dr. Jochen Zwerina, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Osteoporoseforum: Neues zu Teriparatid

Osteoporose kostet mehr „disability-adjusted life years“ (DALY) als Karzinome mit Ausnahme der Lungenkarzinome. Zu diesem Schluss kam eine Studie von Johnell und Kanis [1], die von **Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl**, Wien, beim Satellitensymposium von Lilly anlässlich des 20. Osteoporoseforums in St. Wolfgang zitiert wurde. Die Belastung entsteht dabei vor allem durch Schmerz. Wenig erstaunlich daher, dass laut der BONE-EVA-Studie [2] 90 % (!) der Osteoporose-Patienten Analgetika erhielten.

Schmerzen therapieren

Der Kreislauf aus Schmerzen, Bewegungsarmut, Sturzgefahr und (schmerzhaften) Frakturen ist bekannt. Aber: „Nicht nur Schmerzmedikamente, auch Osteoporose-spezifische Medikamente können Schmerzen reduzieren“, betont Kersch-Schindl. „Bekannt ist das für Kalzitonin und Bisphosphonate, am besten belegt jedoch für Teriparatid, wobei der Effekt noch mindestens 18 Monate nach Behandlungsende anhält“ [3,4].

EFOS

Über die EFOS-Studie („European Forsteo Observational Study“) berichtete auch **Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig**, Graz. Die randomisierte, prospektive, multinationale Open-label-Studie mit dem Ziel, Frakturraten, Rückenschmerzen und Lebensqualität (HRQoL) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zu erfassen, schloss 1581, großteils mit Bisphosphonaten vorbehandelte Patientinnen ein, von denen 92 % bzw. 78 % bereits Vorfrakturen hatten. Sie erhielten Teriparatid für 18 Monate, bevor sie weitere 18 Monate beobachtet wurden. Das wichtigste Ergebnis war eine Senkung der gesamten Frakturwahrscheinlichkeit bei mit Bisphosphonat vorbehandelten Patientinnen um 37 % in den ersten 1,5 Jahren und um 76 % nach weiteren 18 Monaten konventioneller Nachbehandlung im Vergleich zu den ersten 6 Monaten des Studienzeitraums [5].

Dobnig untersuchte zudem die Frage der Microcracks bei Bisphosphonattherapie [6]. „Mit Alendronat vorbehandelte Patienten hatten in der Tat wesentlich mehr summarische Gesamtlänge an Microcracks als therapie-naive“, erläutert Dobnig, „und durch die Teriparatid-Therapie konnten mehr und mehr Microcracks eliminiert werden.“

CONFORS

Brandaktuell ist eine randomisierte, kontrollierte Open-label-Studie aus Wien und Graz, über die **OA Dr. Christian Muschitz**, Wien, berichtete und die eine der wenigen Studien über die Kombination von anaboler und antiresorptiver Therapie ist. Osteoporosepatientinnen, die nach mindestens 2 Jahren antiresorptiver Therapie einen ungenügenden klinischen Response hatten, erhielten für 9 Monate Teriparatid (20 µg/d s.c.). Danach wurden die 125 verbleibenden Studienteilnehmerinnen in 3 Gruppen randomisiert und erhielten für weitere 9 Monate entweder weiter eine Teriparatid-Monotherapie oder zusätzlich Raloxifen (60 mg/d) oder Alendronat (70 mg/w).

„Unsere Rationale war, dass Teriparatid einen starken Effekt auf die Osteoblasten hat, dieses therapeutische Fenster sich aber nach 6–8 Monaten zu schließen beginnt und die Osteoklasten in ihrer Aktivität nachziehen“, erklärt Muschitz. „Umgekehrt hemmen die Bisphosphonate die Osteoklastenaktivität, aber à la longue auch die Aktivität der knochenbauenden Zellen.“

In der Lendenwirbelsäule war die BMD am Ende der Studie in den beiden Gruppen mit Kombinationstherapie im Vergleich zur weitergeführten Monotherapie signifikant angestiegen. Bei der BMD der Gesamthüfte war die Kombination mit Alendronat den beiden anderen Gruppen signifikant überlegen, am Femurhals fand sich die Signifikanz nur zwischen Alendronat und Raloxifen.

„Das anabole Fenster kann geöffnet werden“, sagt Muschitz, betont allerdings, dass die Studie zu klein für endgültige Aussagen ist. Die CONFORS („Combined Administration of Teriparatide [Forsteo®] and antiresorptive agents“) genannte Studie wurde von keiner Pharmafirma finanziert und ist im *Journal of Bone and Mineral Research* erschienen [7].

GIO

Wenig überraschend wirkt Teriparatid bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose (GIO) besonders gut. Dobnig: „Glukokortikoid führt Osteozyten in Apoptose, hemmt die Osteoblasten und stärkt die Osteoklasten. Teriparatid wirkt kausal der Osteozytenapoptose und der Osteoblastenschädigung entgegen.“

Belegt wird diese Wirkung unter anderem durch eine Studie von Saag et al. [8], in der die Wirkung von Alendronat und Teriparatid bei GIO-Patienten untersucht wurde. Schon nach 6 Monaten war Teriparatid hinsichtlich der lumbalen BMD signifikant überlegen ($p < 0,001$), nach 12 Monaten auch bei der BMD der ganzen Hüfte.

Plus 30 % Kortikalis

Dass sich der Erfolg einer Teriparatid-Therapie nicht immer in der BMD des Femurhalses widerspiegelt, erklärt Dobnig mit der Zunahme der Remodellingaktivität: „Es dauert eben eine Zeit, bis die neuen, weniger mineralisierten Areale nachmineralisieren.“ Wie effektiv Teriparatid tatsächlich ist, bestätigte kürzlich eine Arbeit von Stepan et al. [9], in der gepaarte transiliakale Knochenbiopsien untersucht wurden. Hier zeigte sich unter Teriparatid eine Dickenzunahme der Kortikalis um 30 % innerhalb von 2 Jahren, sowohl bei therapie-naiven als auch bei mit Alendronat vorbehandelten Patientinnen.

Text: L. Rohrmoser

Literatur:

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726–33.
2. Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, et al. Outpatient care for osteoporosis patients in Germany – results of the BoneEVA Study. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A-2542/B-2199/C-2120.
3. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, et al. Reduction of the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1630–7.
4. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int* 2011; 22: 2709–19.
5. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 87–97.
6. Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1998–2005.
7. Muschitz C, Kocjan R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2012 [epub ahead of print].
8. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–39.
9. Stepan JJ, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in patients receiving long-term alendronate therapy. *ASBMR, San Diego, 2011; presentations #FR0414/#SA0414.*

Weitere Informationen:

Eli Lilly Austria GmbH

Hank Sczerba

Group Brand Manager Forsteo

A-1030 Wien, Köblgasse 8–10

E-Mail: sczerba_hank@lilly.com

Fachkurzinformation siehe Seite 210.

Für Sie gelesen

■ Recommendations for Raloxifene Use in Daily Clinical Practice in the Swiss Setting

Lippuner K, Buchard PA, De Geyter C, Imthurn B, Lamy O, Litschgi M, Luzuy F, Schiessl K, Stute P, Birkhäuser M. *Eur Spine J* 2012 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00586-12-2404-y.

Schweizer Experten, bestehend aus Gynäkologen, Osteologen, Endokrinologen und Rheumatologen, trafen sich im März 2011, um individuelle Patienten-Schlüsselcharakteristika hinsichtlich einer Behandlung mit Raloxifen in der täglichen Praxis zu evaluieren. Diese Patientencharakteristika wurden mit der publizierten Evidenz verknüpft und ein Konsensus über die Einbindung dieser Erkenntnisse in die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis gefunden. Darüber hinaus wurde ein Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis erstellt.

Die Schlüsselcharakteristika umfassen das Alter, das Vorhandensein klimakterischer Symptome, das Frakturrisiko (T-Score, gemessen mit DXA, bzw. FRAX®-Score), das Brustkrebsrisiko und das kardiovaskuläre Risiko.

Seit der Markteinführung von Raloxifen wurden 4 große internationale klinische Endpunktstudien durchgeführt und publiziert: MORE [1], CORE [2], RUTH [3], STAR [4, 5]. Diese Studien umfassten mehr als 37.000 postmenopausale Frauen mit verschiedenen klinischen Risikoprofilen, mit Daten zum Langzeit-Follow-up bis zu 8 Jahren [6, 7].

Raloxifen in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Zur Wirksamkeit von Raloxifen auf Frakturinzidenz und BMD bei postmenopausalen Frauen liegen Daten über 3 Jahre vor: Die MORE-Studie [1] war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multinationale Osteoporose-Behandlungsstudie. Die Studienpopulation umfasste 7705 postmenopausale Frauen mit Osteoporose, definiert durch entweder einen T-Score von $\leq 2,5$ SD an der Lendenwirbelsäule oder der Hüfte ohne Wirbelbrüche oder das Vorhandensein von

einem oder mehreren Wirbelbrüchen zu Studienbeginn. Im Vergleich zu Placebo verbesserte die Behandlung mit Raloxifen den BMD an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte signifikant zu allen Messzeitpunkten (12, 24 und 36 Monate). Nach 36 Monaten war das Risiko für neu auftretende Wirbelfrakturen unter Raloxifen signifikant um 30–50 % geringer als unter Placebo; diese Effekte hielten auch über die weitere Beobachtungsdauer an. Auch in einer neuerlichen Analyse der Daten hinsichtlich der Effektivität von Raloxifen auf das Frakturrisiko mittels FRAX® [8] wurden diese Effekte bestätigt.

Die weiterlaufende Studie wurde als CORE-Studie publiziert [2, 6, 9], welche allerdings als primären Endpunkt die Risikoreduktion von Mamma-Ca untersucht hat und daher Aussagen zum Knochenstoffwechsel nur limitiert gemacht werden können. Die Studie enthält Auswertungen jener Patientinnen der MORE-Studie, die einer Weiterführung über 4 Jahre zustimmten. Die Erhöhung der BMD an Lendenwirbelsäule und Hüfte von Raloxifen hielt über 7 Jahre an, jedoch konnte hinsichtlich des Risikos nicht-vertebraler Frakturen nach 8 Jahren kein Effekt mehr festgestellt werden.

Auch in der RUTH-Studie [3], in der die Patientinnen aufgrund ihres erhöhten kardiovaskulären Risikos aufgenommen wurden, zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos von Wirbelbrüchen (sekundärer Endpunkt) um 35 % unter Raloxifen 60 mg/d, verglichen mit Placebo über einen Zeitraum von 5,6 Jahren.

Raloxifen in der Prävention postmenopausaler Osteoporose

Die Wirksamkeit von Raloxifen auf die BMD postmenopausaler Frauen wurde in zwei Studien untersucht: eine europäische [10] und eine nordamerikanische Studie [11] mit ähnlichem Design (randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Osteoporose-Präventionsstudie über 2 Jahre) mit 604 bzw. 544 Studienteilnehmerinnen, wobei alle mit Kalzium (400–600 mg/d) supplementiert wurden. Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 55 Jahre, wobei im Mittel 5 Jahre seit der Menopause vergangen waren. Die mittlere BMD lag bei Aufnahme in die Studie

bei –1,01 bis –0,74, gemessen an der Lendenwirbelsäule. Die Gabe von 60 mg/d Raloxifen verbesserte die BMD an Hüfte, Wirbelsäule und im gesamten Körper signifikant gegenüber der alleinigen Kalzium-Supplementierung bereits 12 Monate nach Beginn der Medikation. Dieser Effekt hielt auch bei längerer Anwendung über 24, 36 und 60 Monate an.

Raloxifen und invasiver Brustkrebs

Bereits in der MORE-Studie [1] fiel auf, dass Raloxifen eine wichtige Rolle in der Reduktion der Inzidenz von invasivem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen spielen könnte. Es traten 13 Fälle von Brustkrebs bei den 5129 Frauen, die Raloxifen erhielten, auf, gegenüber 27 bei 2576 Frauen unter Placebo, was einer relativen Risikoreduktion von 76 % entspricht. Raloxifen senkte das Risiko von Estrogenrezeptor- (ER-) positivem Brustkrebs um 90 %, hatte jedoch keine Auswirkung auf ER-negativen Brustkrebs, wobei der Effekt bei jenen Frauen größer war, die einen Baseline-Serum-Estradiolspiegel von > 10 pg/ml aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden später in der CORE-Studie [2] bestätigt, die als primären Endpunkt den invasiven Brustkrebs hatte. Während der 4-jährigen Studienperiode traten 31 Fälle von Brustkrebs bei den 3510 Patientinnen unter Raloxifen auf, während es 30 Fälle in der 1703 Frauen umfassenden Placebogruppe waren. Die Gesamtinzidenz von Brustkrebs – ungeachtet der Invasivität – wurde um 50 % in der Raloxifen-Gruppe reduziert, verglichen mit der Placebogruppe ($p = 0,005$). Die Inzidenz von invasivem Brustkrebs wurde signifikant um 59 % reduziert ($p < 0,001$) und jene von ER-positivem Brustkrebs um 66 % ($p < 0,001$). Besonders wirkungsvoll war Raloxifen bei Frauen mit erhöhtem Estrogenspiegel bei Studienbeginn, die älter als 65 Jahre waren und in der Anamnese Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades aufwiesen.

In einer weiteren großen Studie („Study of Tamoxifene and Raloxifene“ [STAR]) [4, 5] mit prospektivem, randomisiertem, doppelblindem, aktiv kontrolliertem Design wurden 19.747 postmenopausale Frauen mit hohem Risiko für Brustkrebs, von denen 82 % zwischen 50 und 69 Jahren alt waren, untersucht. Die Teilnehmerinnen erhielten randomisiert entwe-

der 20 mg/d Tamoxifen oder 60 mg/d Raloxifen über 5 Jahre; der primäre Endpunkt war die Inzidenz von invasivem Brustkrebs. Nach im Mittel 3,2 Jahren Therapie lag die Inzidenz für invasiven Brustkrebs in der Tamoxifen-Gruppe bei 4,3 pro 1000 versus 4,4 pro 1000 für Raloxifen (RR = 1,02; 95%-CI: 0,82–1,28).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Raloxifen als Estrogen-Antagonist im Brustgewebe wirkt und das Risiko für invasiven ER-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose [2, 12] sowie bei Frauen mit erhöhtem Risiko für invasiven Brustkrebs [5] senkt.

Weitere gynäkologische Effekte von Raloxifen

Die Inzidenz von uterinen Blutungen, Endometriumhyperplasie und Uterus- sowie Ovarialkarzinomen war in den Studien MORE, CORE und RUTH mit der Placebogruppe vergleichbar. Im STAR-Trial war die Inzidenz von Endometriumhyperplasie unter Raloxifen signifikant geringer als unter Tamoxifen (RR = 0,16; 95%-CI: 0,09–0,29). Daraus kann geschlossen werden, dass Raloxifen keine nachteilige Wirkung auf das Endometrium hat bzw. gegenüber Tamoxifen Vorteile zeigt.

Sicherheitsprofil von Raloxifen

1. Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Bei den 4011 Teilnehmerinnen der MORE-/CORE-Trials war nach 8-jähriger Therapie mit entweder Raloxifen (n = 2725) oder Placebo (n = 1286) das Risiko für VTE in der Raloxifen-Gruppe 1,7-fach erhöht (absolute VTE-Raten von 2,2 bzw. 1,3 pro 1000 Patientenjahre, p = 0,094). Während tiefe Beinvenenthrombose und Retina-Venenthrombose unter Raloxifen nur numerisch häufiger auftrat, war die Pulmonalembolie signifikant häufiger unter Raloxifen zu beobachten (17 vs. 2 Events, p = 0,048). Auch im RUTH-Trial wurde über ähnliche Ergebnisse berichtet. Diese Beobachtungen aus der MORE-Studie konnten indessen in anderen Studien nicht bestätigt werden [7, 13]. Im STAR-Trial war die Inzidenz von VTE unter Raloxifen signifikant geringer als unter Tamoxifen (2,61 vs. 3,71 Events pro 1000 Patientenjahre [RR = 0,70; 95%-CI: 0,54–0,91]).

Hohes Alter, Immobilisierung, Operationen, Unfälle und Krebs zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für VTE; da zwei Drittel der Patientinnen in MORE, die eine VTE erlitten, einen jener Gründe aufwies – am häufigsten Immobilisierung –, sollte Raloxifen nicht bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine VTE bzw. VTE in der Anamnese angewandt werden.

2. Akute koronare Ereignisse

In der MORE- und in der CORE-Studie waren koronare Ereignisse zwar nicht als primäre Endpunkte, jedoch als Sicherheitsendpunkte enthalten; Raloxifen zeigte in MORE und CORE keine erhöhte Inzidenz koronarer Ereignisse [3, 14]. Im RUTH-Trial, der postmenopausale Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einschloss, konnte unter Raloxifen im Vergleich mit Placebo keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden, jedoch auch kein Anstieg des Risikos.

3. Schlaganfall

Ein überraschendes Ergebnis der RUTH-Studie war die erhöhte Inzidenz für tödliche Schlaganfälle unter Raloxifen vs. Placebo (59 vs. 39 Ereignisse während 5,6 Jahren Studiendauer [Hazard Ratio 1,49; 95%-CI: 1,0–2,24; p = 0,05]). Solch ein Ergebnis konnte in keiner der anderen Studien gefunden werden, sodass man daraus schloss, dass dies an den heterogenen Patientengruppen lag, die im RUTH-Trial eine höhere Prävalenz für Hypertonie und Diabetes aufwiesen als in den anderen Studien. Eine Post-hoc-Analyse der RUTH-Daten zeigte, dass Frauen mit einem Framingham Stroke Risk Score (FSRS) < 13 keine erhöhte Inzidenz an Schlaganfällen aufwiesen [15].

Bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte Raloxifen nur nach einer vorsichtigen Risiko-Nutzen-Abwägung verschrieben werden; die Risikogruppe umfasst insbesondere Patientinnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, TIA) in der Anamnese, mit Vorhofflimmern, Hypertonie sowie Raucherinnen.

4. Gesamtmortalität

In einer gepoolten Analyse der Mortalitätsdaten aus großen klinischen Raloxifen-Studien ergaben sich in der MORE-CORE-Auswertung 45 mit Raloxifen assoziierte Todesfälle gegenüber 65 un-

ter Placebo [16]. Die Gesamtmortalität war bei jenen Patientinnen, die 60 mg/d Raloxifen erhielten, um 32 % niedriger als in der Placebogruppe (1,8 vs. 2,5 %, p = 0,04), mit einer geringeren Krebstodesrate (0,5 vs. 1,0 %, p = 0,04) und einem nicht-signifikanten Unterschied bei den Todesfällen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen (0,6 vs. 0,8 %). Im RUTH-Trial gab es für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität zwischen den Behandlungsgruppen einen numerischen Vorteil für Raloxifen; die zerebrovaskuläre Mortalität war jedoch in der Raloxifen-Gruppe größer und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität signifikant niedriger (3,7 vs. 4,6 %, p = 0,03). Die Gesamtmortalität in der gepoolten Analyse war unter Raloxifen um 10 % geringer.

Weitere Patientencharakteristika für eine Raloxifen-Behandlung

1. Klimakterische Symptome

In der MORE-Studie traten Hitzewallungen signifikant häufiger unter Raloxifen als unter Placebo auf (Raloxifen 60 mg/d 9,7 %, Raloxifen 120 mg/d 11,6 %; Placebo 6,4 %, p < 0,001); diese Ergebnisse konnten in den CORE- und RUTH-Studien bestätigt werden. Eine randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte Raloxifen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hitzewallungen [17]: 487 postmenopausale Frauen wurden randomisiert entweder der Behandlungsgruppe (Raloxifen über 8 Monate) oder der Placebogruppe zugeteilt. Zu Studienbeginn hatten 40,4 % der Frauen Hitzewallungen, wobei eine kurze Zeit seit der Menopause, chirurgische Menopause oder die vorangehende Behandlung mit Estrogen-Präparaten signifikante Prädiktoren für Hitzewallungen darstellten. Die langsame Dosisescalation – d. h. jeden 2. Tag 60 mg Raloxifen über 2 Monate, dann erst auf die Zieldosis von 60 mg/d gehen – kann das Auftreten von Hitzewallungen reduzieren [18].

2. Alter

Die klinischen Studien umfassten Teilnehmerinnen im Alter von 31–92 Jahren, jedoch stellt die Mehrzahl der in den Studien untersuchten Frauen postmenopausale Patientinnen zwischen 50 und 70 Jahren dar. Daher ist die typische Raloxifen-Patientin eine postmenopausale Frau zwischen 50 und 70 Jahren ohne Hitzewallungen in der Anamnese.

Abbildung siehe Printausgabe

Abbildung 1: Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis. Mit Genehmigung von Springer aus: [Lippuner K, et al. Recommendations for raloxifene use in daily clinical praxis in the Swiss setting. Eur Spine J 2012, DOI: 10.1007/s00586-012-2404-y, Online First™].

Empfehlungen zur Raloxifen-Anwendung in der täglichen Praxis für die Schweiz

Basierend auf den vorangegangenen Überlegungen fassten die Experten die folgenden Empfehlungen zusammen (siehe auch Abbildung 1).

1. Schritt: Patientinnen-Evaluierung: Alle postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ohne klimakterische Symptome.

2. Schritt: Bewertung der Kontraindikationen (unter Berücksichtigung der Fachinformation Schweiz): Patientinnen mit venöser Thromboembolie in der Anamnese oder aktuell (inklusive tiefer Beinvenenthrombose, Retina-Venenthrombose, Pulmonalembolie) oder mit typischen Risikofaktoren dafür; Patientinnen mit vasomotorischen Symptomen. Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Koronarerkrankungen sollte Raloxifen nur vorsichtig angewendet werden. Des Weiteren ist Raloxifen kontraindiziert [19]: bei Schwangeren; bei Überempfindlichkeit gegen Raloxifen oder einen der Hilfsstoffe; bei Leberinsuffizienz (inkl. Cholestase) oder Niereninsuffizienz; bei Uterusblutungen unklarer Genese; bei klinischen Zeichen oder Symptomen eines Endometriumkarzinoms.

3. Schritt: Patientinnenauswahl: Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie

sollte auf der Klassifizierung der Patientinnen hinsichtlich Osteoporose oder Osteopenie (WHO) basieren; das individuelle Brustkrebs-Risiko sollte mittels modifiziertem Gail-Modell, das auch in der STAR-Studie verwendet wurde, evaluiert werden (Abb. 1). Die weitere Entscheidung kann durch die Bestimmung der biochemischen Knochenstoffwechselparameter unterstützt werden; auch der FRAX®-Score kann zur Orientierung dienen. Bei Frauen mit Osteopenie und hohem Risiko für Brustkrebs kann Raloxifen für die meisten Frauen ohne Kontraindikationen empfohlen werden; ähnliche Überlegungen gelten für Patientinnen mit Osteoporose und hohem Brustkrebsrisiko.

Der empfohlene Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Die Redaktion

Literatur:

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637–45.
2. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al.; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista:

breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1751–61.

3. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al.; Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125–37.

4. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2727–41.

5. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2742–51.

6. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al.; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1514–24.

7. Martino S, Disch D, Dowsett SA, et al. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1441–52.

8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. Bone 2010; 47: 729–35.

9. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. Clin Cancer Res 2006; 12: 5242–7.

10. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak AL, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337: 1641–7.

11. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Int Med 2000; 160: 3444–50.

12. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281: 2189–97.

13. Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, et al. Raloxifene use in clinical practice: efficacy and safety. Menopause 2009; 16: 413–21.

14. Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Cardiol 2006; 97: 520–7.

15. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. Am J Med 2009; 122: 754–61.

16. Grady D, Cauley JA, Stock JL, et al. Effect of raloxifene on all-cause mortality. Am J Med 2010; 123: 469.e1–7.

17. Aldrich JM, Quail DC, Levy-Frebault J, et al. Predictors of hot-flashes in postmenopausal women who receive raloxifene therapy. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1979–88.

18. Palacios S, Farias ML, Luebbert H, et al. Raloxifene is not associated with biologically relevant changes in hot flashes in postmenopausal women for whom therapy is appropriate. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 121–31.

19. Patienteninformation Evista. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2011. <http://www.kompndium.ch> (zuletzt gesehen: 19.08.2011).

Pharma-News

Neues, speziell dosiertes Calcium-Vitamin-D₃-Präparat in der Osteoporose-Therapie

Calcium und Vitamin D₃ in der Osteoporose-Therapie zu supplementieren, wird heute von wissenschaftlicher Seite als „state of the art“ angesehen.

Die Calciumresorption aus dem Darm wird von einem suffizienten Vitamin-D-Spiegel im Blut maßgeblich unterstützt und gefördert.

Prim. Dr. Peter Bernecker widmete sich am diesjährigen Osteoporoseforum in St. Wolfgang dem Thema „Vitamin D für Patienten mit etablierter Osteoporose – Wie viel ist genug?“ [1].

Anhand einer Metaanalyse (in 17 Studien waren 52.625 Patienten mit Frakturen als Endpunkt eingebunden) wurde aufgezeigt, dass der Zunahme von osteoporotischen Frakturen bei älteren Menschen mittels Therapie effektiv entgegengewirkt und zusammenfassend eine Reduktion des Frakturrisikos um 12 % gefunden werden konnte. Bei guter Compliance, auch der Calcium/Vitamin-D₃-Supplemente, lag die Reduktion der Frakturrate bei 24 % [2].

Als Basis zur Osteoporose-Therapie wurde von Prim. Dr. Peter Bernecker ein Vitamin-D-Serumspiegel von > 24 ng/ml (gemessen als 25-Hydroxy-Vitamin D = 25[OH]D) vorgestellt. Um diesen zu erreichen, präsentierte er einen Vorschlag für ein „4-Wochen-Vitamin-D-Substitutionsschema“: Bei einem Spiegel unter 12 ng/ml empfiehlt er die Verabreichung

von 25.000 I.E. wöchentlich, zwischen 12 und 24 ng/ml 17.000 I.E. wöchentlich und über 24 ng/ml 12.000 I.E. wöchentlich. Zur Erhaltung des genannten Blutspiegels wurde eine Dosis von 1000–1200 I.E. Vitamin D pro Tag empfohlen [1].

Um diese Bestrebungen der Gynäkologen sowie der Osteoporose-Spezialisten und praktischen Ärzte – mehr an Vitamin D₃ und ausreichend, aber nicht zu viel Calcium in der Osteoporose-Therapie einzusetzen – zu unterstützen, entstand in der Entwicklungsabteilung von Kwizda Pharma ein innovatives Calcium-Vitamin-D₃-Präparat. Dieses bietet die geforderte, erhöhte Menge von 1000 I.E. Vitamin D₃ (= 25 µg) und 500 mg Calcium* pro Tablette [3].

Zusätzlich ist es erforderlich, die Therapie-treue des Patienten zu erhöhen, da von dieser maßgebend der Erfolg der Behandlung abhängt.

Es wirkt sich Compliance-fördernd aus, wenn die Therapie bestmöglich an die Bedürfnisse der Patienten angepasst und so einfach wie möglich gestaltet ist. Das – vom österreichischen Familienunternehmen Kwizda konzipierte Präparat – entspricht optimal den Anforderungen von Arzt und Patient.

Die Einnahme nur einer Tablette pro Tag unterstützt den zusätzlichen, täglichen Mehrbedarf an Calcium und Vitamin D₃ von Osteoporose-Patienten. Um die Compliance zusätzlich zu verbessern, wurde „Calcium Vitamin D₃ KWIZDA“ in eine besondere galenische Form gebracht –



die innovative Tablette mit Orangengeschmack ermöglicht den Patienten je nach Präferenz selbst zu entscheiden, ob sie diese kauen oder lieber schlucken wollen. Zudem erleichtern die handliche Packungsabmessung sowie die einfache Einmal-Gabe pro Tag kostengünstig den Therapiealltag der Patienten.

Seit Jahresbeginn 2012 sind die neuen „Calcium Vitamin D₃ KWIZDA“-Tabletten zum Schlucken oder Kauen als Supplement der Alendronsäure INTERpharm beige-packt.

Literatur:

1. Bernecker P. Satellitensymposium, 20. Osteoporoseforum, St. Wolfgang, 10. Mai 2012.
2. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–66.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 1911–30.

Weitere Informationen:

Kwizda Pharma GmbH

Dr. Margot Tschapka

Produktmanager

E-Mail: pharma@kwizda.at

* Additiv zu dem mit der Nahrung aufgenommenen Calcium

Fachkurzinformation:

Bezeichnung des Arzneimittels: Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg einmal wöchentlich-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronat-Trihydrat). Jede Tablette enthält 142,64 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. **Gegenanzeigen:** – Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie; – Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen; – Überempfindlichkeit gegenüber Alendronsäure oder einem der sonstigen Bestandteile; – Hypokalzämie. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Zellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. **ATC-Code:** M05BA04. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: September 2012

Parenterale Osteoporose-therapie – Green-Box-Status für Ibandronsäure Sandoz®

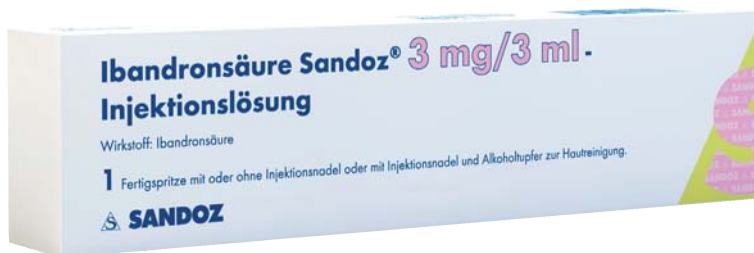
Ibandronsäure Sandoz® von Sandoz vereint die nachgewiesene Wirksamkeit gegen Osteoporose mit wichtigen ökonomischen und administrativen Vorteilen für die österreichische Ärzteschaft.

Bisphosphonate sind seit Jahren Mittel der Wahl bei postmenopausaler Osteoporose. Ärzte und Patientinnen vertrauen auf die Wirksamkeit dieser Medikamente. Doch die komplizierten Einnahmenvorschriften müssen genau eingehalten werden, um das Medikament in ausreichender Dosierung tatsächlich in den Knochen gelangen zu lassen bzw. um den häufig auftretenden Reizungen des Magen-Darm-Traktes bis hin zu oropharyngealen Ulzera vorzubeugen.

Viele Patientinnen brechen ihre orale Osteoporose-Therapie binnen kurzer Zeit ab. Die Folge ist ein Fortschreiten der Erkrankung mit fortgesetztem Verlust an Knochendichte oder Wirbel- und Knochenbrüchen. Durch die Markteinführung von parenteralen Bisphosphonaten konnte man diesen Patientinnen eine zusätzliche Möglichkeit anbieten, sich vor

dem Voranschreiten eines erhöhten Bruchrisikos weiterhin zu schützen.

Sandoz ist es mit 1. Juli 2012 gelungen, mit Ibandronsäure Sandoz® 3 mg/3 ml – Injektionslösung die erste i.v.



Fertig-Spritze gegen Osteoporose in die Green Box zu bringen.

Neben dem Green-Box-Status weist Ibandronsäure Sandoz® noch einen weiteren wichtigen Vorteil auf: Die 3-Monats-Spritze von Sandoz ist nun auch „first-line“, also ohne vorangegangene orale Bisphosphonat-Therapie, gegen die Knochenbruchkrankheit verschreibbar und wird von den Kassen erstattet! Mit Ibandronsäure Sandoz® 3 mg/3 ml – Injektionslösung besteht nun die Möglichkeit:

- die erste i.v. 3-Monats-Spritze aus der Green Box zu verschreiben,
- dabei auf eine ökonomische Verschreibweise zu achten sowie
- die Compliance unter Kontrolle zu haben.

Weitere Informationen:

Sandoz GmbH – Commercial Operations
A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17
Tel.: +43/1/866 59-0
E-Mail:
sandoz-wien.kommunikation@sandoz.com

OPO/SAN/2012/8/5

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text:

Bezeichnung des Arzneimittels: Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz, Monohydrat). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA06. **Anwendungsgebiete:** Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zitronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung, Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: März 2012

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugtierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung; der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet), Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia® vermindert signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia® vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: April 2012

Referenzen:

1. Boyle WJ et al. *Nature* 2003; 423: 337–42. 2. Kostenuik PJ et al. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 618–25. 3. Boyd S et al. *Bone* 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T. 4. Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65. 5. Data on file, Amgen.

* signifikante Frakturdektion an allen gemessenen Stellen

Magenschutz leicht gemacht

Die Refluxkrankheit nimmt immer mehr zu – der Schweregrad korreliert mit den Parametern des metabolischen Syndroms. Damit benötigen immer mehr Patienten rasch wirksame Protonenpumpeninhibitoren (PPI) [1]. Und hier überzeugt Pantip® (Pantoprazol) aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer nicht nur die Verschreiber, sondern vor allem auch die Patienten.

Pantip® auf einen Blick [2]

- Pantip® reduziert die Bildung der Magensäure schnell und effektiv.
- Prävention und Behandlung der Refluxösophagitis und aller damit verbundenen Symptome, wie z. B. Sodbrennen, Schluckschmerz, Säurereurgitation.
- Vorbeugung von Magen-Darm-Ülzera während einer Behandlung mit



Schmerzmitteln aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR).

- Behandlung eines Magenulkus.
- Behandlung eines Ulcus duodeni.
- Langzeitbehandlung von Erkrankungen, die mit einer Überproduktion von Magensäure einhergehen.

Pantip® mit dem ökonomischen Preisvorteil!

Neben Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln sind aber auch ökonomische Aspekte entscheidend. Als preisgünstige PPI-Alternative bietet Pantip® neben der 7- und 14-Stück-Packung auch die ökonomische Monatspackung zu 30 Stück.

Literatur:

1. Krejs GJ. Säure-assoziierte Erkrankungen. *Arzt & Praxis* 2009; 63: 260.
2. Für weitere Angaben zu den Indikationen von Pantip® 20 mg bzw. Pantip® 40 mg magensaftresistente Tabletten siehe Fachinformationen.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

Dr. Hugo Leodolter

A-1160 Wien, Arnethgasse 3

E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

Pantip®
Pantoprazol

Fachkurzinformation zu Covercorner auf der 1. Umschlagseite:

Pantip 20 mg-magensaftresistente Tabletten, Pantip 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Zusammensetzung: Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 20 mg Pantoprazol. Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 40 mg Pantoprazol. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Maltitol (E965), Crospovidon, Carmellose Natrium, Calciumstearat, Natriumcarbonat. *Tablettenüberzug:* Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol, Lecithin, Eisenoxid-gelb (E172), Natriumcarbonat, Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Triethylcitrat. **Anwendungsgebiete:** 20 mg: Zur Behandlung der milden Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z. B. Sodbrennen, Säurereurgitation, Schluckschmerz). Langzeittherapie und Prävention der Refluxösophagitis. Prävention von gastrointestinalen Ulcera, die durch nichtselektive, nichtsteroidale antientzündliche Substanzen (NSAID) induziert werden, bei Risikopatienten, die eine andauernde NSAID-Therapie benötigen. 40 mg: Zur Kombinationstherapie für die Eradikation von *Helicobacter pylori* mit zwei geeigneten Antibiotika bei Patienten mit peptischem Ulcus. Ulcus duodeni. Ulcus ventriculi. Moderate und schwere Refluxösophagitis. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere pathologisch hypersekretorische Zustände. **Gegenanzeigen:** Pantip 20 mg- und 40 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Pantip 20 mg- und 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Pantoprazol sollte, wie andere Protonenpumpenhemmer, nicht zusammen mit Atazanavir verabreicht werden. Pantip 40 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen nicht zur Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberinsuffizienz oder renaler Dysfunktion angewendet werden, da zur Zeit noch keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dafür vorliegen. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpeninhibitor. ATC-Code: A02BC02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 20 mg: 14 und 30 Stück. 40 mg: 7, 14 und 30 Stück. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Stand der Information: Februar 2012

Fachkurzinformation zu Seite 187:

CAL-D-VITA® – Kautabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Kautablette enthält Kalzium 600 mg als Calciumcarbonat 1500 mg, Colecalciferol (Vitamin D3) 400 I.E. (äquivalent zu 10 Mikrogramm). Sonstige Bestandteile: Aspartam (E 951) 6 mg, Saccharose 3 mg, Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Povidon, Talkum, Magnesiumstearat, Aspartam (E951), Wasserfreie Citronensäure, Aromastoff (Orangenaroma), α -Tocopherol, Nahrungsfette, Fischgelatine, Maisstärke, Saccharose; **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mineralstoffe, ATC-Code: A12AX. **Anwendungsgebiete:** Korrektur von kombinierten Vitamin-D- und Kalziummangelzuständen bei älteren Patienten. Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierung als Zusatz zu einer spezifischen Osteoporosebehandlung bei Patienten, bei denen ein kombinierter Vitamin-D- und Kalziummangel diagnostiziert wurde oder ein hohes Risiko für solche Mangelzustände besteht. **Gegenanzeigen:** Hyperkalzämie, schwere Hyperkalzurie, Nierensteine, Langzeitimmobilisation in Kombination mit Hyperkalzurie und/oder Hyperkalzämie, Hypervitaminose D, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6–10, 1160 Wien **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Oktober 2007

Vimovo® – zwei wirksame Substanzen kombiniert in einer Tablette

In Vimovo® sind NSAR (Naproxen) und PPI (Esomeprazol) erstmals kombiniert. Damit ist der Magenschutz bei jeder NSAR-Einnahme garantiert.

Ein Problem des effektiven Magenschutzes bei Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ist die Compliance [1]. Eine Lösung für dieses Compliance-Problem bietet Vimovo® als Fixkombination von 500 mg Naproxen und 20 mg Esomeprazol (als Magnesiumtrihydrat) in einer Tablette.



Während Esomeprazol sofort freigesetzt wird, erfolgt die Freisetzung von Naproxen mit einer gewissen Verzögerung. Die magensaftresistente Beschichtung von Naproxen verhindert, dass der Wirkstoff bei pH-Werten unter 5 freigesetzt wird. Magen- und Darmmukosa sind so vor der lokalen Naproxen-Toxizität geschützt.

Vimovo® ist gleich wirksam wie magensaftresistentes Naproxen alleine und verringert das Risiko für die Entwicklung von Magenulzera bei gleichzeitiger Verwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) im Vergleich zu magensaftresistentem

Naproxen von 28,3 % auf 3,0 % ($p < 0,001$) bzw. ohne gleichzeitige ASS-Einnahme von 22,2 % auf 6,4 % [2].

Durch die Fixkombination eines PPI mit dem NSAR genügt eine Tablette zur gleichzeitigen Schmerzbehandlung und Ulkushyperphylaxe, was zu einer Verbesserung der Compliance führen kann und dem Patienten gegenüber den Einzelverordnungen auch noch einen ökonomischen Vorteil durch die Halbierung der Rezeptgebühr bringt.

Vimovo® ist in der Grünen Box gelistet und somit frei verschreibbar.

Indikationen von Vimovo® (500 mg Naproxen plus 20 mg Esomeprazol)

- Symptomatische Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis bei Patienten, bei denen Naproxen in geringer Dosis oder andere NSAR als nicht ausreichend erachtet werden und die ein Risiko für durch NSAR induzierte gastrische und/oder duodenale Ulzera haben.
- Nicht zur akuten Schmerzbehandlung (verzögerte Freisetzung von Naproxen).
- Schübe von Osteoarthritis, RA oder ankylosierender Spondylitis können mit Vimovo® behandelt werden.



Literatur:

1. Bolten WW. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors in combination for rheumatic diseases. Orthop Res Rev 2010; 2: 75–84.
2. Dhillon S. Naproxen/esomeprazole fixed-dose combination: for the treatment of arthritic symptoms and to reduce the risk of gastric ulcers. Drugs Aging 2011; 28: 237–48.

Weitere Informationen:

Astra Zeneca Österreich GmbH
Mag. Andrea Spanlang
A-1037 Wien, Schwarzenbergplatz 7
Postfach 52
E-Mail:
andrea.spanlang@astrazeneca.com

Fachkurzinformation siehe unten.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu Seite 197:

Bezeichnung des Arzneimittels: Vimovo™ 500 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Naproxen und Esomeprazol. **ATC-Code:** M01AE52. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 500 mg Naproxen und 20 mg Esomeprazol (als Magnesium Trihydrat). Vimovo enthält sehr geringe, nicht konservierende Spuren von 0,02 mg Methyl-para-hydroxybenzoat und 0,01 mg Propyl-para-hydroxybenzoat. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Povidon K90, Silizium, kolloidal wasserfrei. *Filmschicht:* Carnaubawachs, Glycerolmonostearat 40-55, Hypromellose, Eisenoxid E172 (gelb), Macrogol 8000, Methacrylsäureethylacrylat Copolymer (1:1) Dispersion, Methyl-para-hydroxybenzoat E218*, Polydextrose, Polysorbat 80, Propyl-para-hydroxybenzoat E216*, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid E171, Triethylcitrat. *Drucktinte:* Hypromellose, Eisenoxid E172 (schwarz), Propylenglycol. *Diese Konservierungsmittel sind in einer Filmbeschichtungs-Mischung enthalten und sind im Endprodukt nur in sehr geringen, nicht-funktionellen Dosierungen enthalten. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis bei Patienten mit Risiko zur Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulzera, die durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können, und bei welchen eine Behandlung mit geringeren Dosierungen Naproxen oder anderer NSAR als nicht ausreichend erachtet wird. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Naproxen, Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile; – Asthma, Urticaria oder allergische Reaktionen, in Folge der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Krankengeschichte; – Drittes Trimester der Schwangerschaft; – Schwere Leberfunktionsstörungen; – Schwere Herzinsuffizienz; – Schwere Nierenfunktionsstörungen; – Aktive peptische Ulzerationen; – Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen; – Vimovo darf nicht gemeinsam mit Atazanavir und Nelfinavir angewendet werden. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.

Stand der Information: September 2011

Änderung bei der Kühlpflicht von Etanercept (Enbrel®)

Seit 2011 gibt es bei Enbrel®, dem ersten und bislang einzigen löslichen Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor (TNF- α -Rezeptor) nach körpereigenem Vorbild eine Änderung bei der Kühlpflicht. Enbrel® muss prinzipiell immer kühl, zwischen 2° bis maximal 8° Celsius, gelagert werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, Enbrel® für einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen ungekühlt zu lagern (bis zu einer Temperatur von maximal 25° C). Enbrel® muss jedoch, wenn es ungekühlt gelagert wurde, innerhalb dieser 4 Wochen aufgebraucht werden.

Diese Änderung kann für Enbrel®-Patienten eine Erleichterung bieten, da eine gekühlte Lagerung von Enbrel® zum Beispiel während eines Urlaubs eventuell entfallen kann. Allerdings gilt das nur, wenn die Temperatur am Aufbewahrungsort von Enbrel® im Urlaub bzw. am Weg in den Urlaub 25° Celsius nicht überschreitet und die ungekühlte Packung

während des Zeitraums von 4 Wochen aufgebraucht wird.

Für Patienten, die einen Urlaub planen, bietet der Reiseratgeber der Firma Pfizer Corporation Austria GmbH einen besonderen Service. Der handliche Reiseratgeber bietet einen übersichtlichen Leitfaden zum richtigen Umgang mit der Enbrel®-Therapie auf Reisen. Der Ratgeber enthält auch ärztliche Bestätigungen in diversen Sprachen, die als Vorlage für den Zoll dienen.

Den Reiseratgeber und andere Informationsbroschüren können Sie und Ihre Patienten jederzeit kostenlos unter 01/521 15-469 oder unter www.comebackinsleben.at anfordern.

Enbrel® ist zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis, für die Behandlung der Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten Oligoarthritis bei Kindern ab 2 Jahren, der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab

12 Jahren, Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren sowie zur Therapie von Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) zugelassen [1].



Literatur:

1. Enbrel®-Fachinformation.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
Dr. med. Diana Wolf
Brand Manager Rheuma
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: diana.wolf@pfizer.com
Internet: www.pfizer.at

ENB-084-12/2/1709.2012

Fachkurzinformation zu Seite 189:

Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen, Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 10 mg/25 mg Etanercept, eine Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept, ein Fertigpen enthält 50 mg Etanercept. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF- α -) Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: September 2012

Fachkurzinformation zu Seite 202:

Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis enthält 20 Mikrogramm Teriparatid. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). Teriparatid rhPTH (1-34), hergestellt in E. coli mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extraverbraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6); – Vorbestehende Hyperkalzämie; – Schwere Niereninsuffizienz; – Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose; – Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase; – Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag; – Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und/oder Natriumhydroxid-Lösung können zur pH-Einstellung verwendet werden. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1–5, NL 3991 RA Houten, Niederlande. Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: März 2010

Das e-JOURNAL

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

<http://www.kup.at/gratis-abo.html>



Alle Ausgaben ab 2012 stehen auch im Downloadcenter zur Verfügung

www.kup.at/download/mineralstoffwechsel

(Passwort/Benutzername: mineralstoffwechsel)

*Osteoklasten stoppen, bevor sie
den Knochen abbauen^{1,2}*



Über 11.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
Über 200.000
in Europa⁵

PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett^{4,*}

Mit dem Plus an kortikaler Wirksamkeit³

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN®



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ